

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1905

THÈSE

N°

1905

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 23 Février 1905, à 1 heure

PAR

Albert LANDRIN

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX

MÉDAILLE DE BRONZE DE L'ASSISTANCE PUBLIQUE

DE L'IBOGA & DE L'IBOGAÏNE

PRÉSIDENT : M. POUCHET, Professeur.

JUGES { MM. HUTINEL, Professeur.
VAQUEZ, Agrégé.
RICHAUD, Agrégé.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, RUE CASIMIR-DELAVIGNE ET RUE MONSIEUR-LE-PRINCE, 12
(Anciennement 36, rue Serpente)

1905

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	MM.
Anatomie..	POIRIER.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils.....	MATHIASDUVAL
Pharmacologie et matière médicale.....	N...
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	GILBERT.
Médecine légale.....	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentée.....	DEJERINE.
	ROGER.
Clinique médicale.....	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
	GRANCHER.
Clinique des maladies des enfants.....	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...	RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux.....	LE DENTU.
Clinique chirurgicale.....	RECLUS.
	TERRIER.
	BERGER.
Clinique ophtalmologique.....	LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchements.....	BUDIN.
Clinique gynécologique.....	PINARD.
Clinique chirurgicale infantile.....	POZZI.
	KIRMISSON.

Agrégés en exercice

MM.	DESGREZ.	LEGUEU.	RICHAUD.
AUVRAY.	DUPRE.	LEPAGE.	RIEFFEL, chef
BALTHAZARD.	FAURE.	MACAIGNE.	des trav. anat.
BRANCA.	GOSSET.	MAILLARD.	TEISSIER.
BEZANÇON.	GOUGET.	MARION.	THIROLOIX.
BRINDEAU.	GUIART.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BROCA (André.)	JEANSELME.	MERY.	WALLICH.
CARNOT.	LABBE.	MORESTIN.	
CUNEO.	LANGLOIS.	POTOCKI.	
DEMELIN.	LAUNOIS.	PROUST.	
	LEGREY.	RENON.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

ANCIEN PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE ET DE MATIÈRE MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de ma Thèse
j'exprime ici ma profonde gratitude et mon dévouement sincère.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A LA MÉMOIRE DE M. LE DOCTEUR DUFLOCC

A M. LE PROFESSEUR CHAUFFARD

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOPITAL COCHIN

A M. LE PROFESSEUR LEGUEU

CHIRURGIEN DE L'HOPITAL BICÊTRE

A M. LE PROFESSEUR PEYROT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHIRURGIEN DE L'HOPITAL LARIBOISIÈRE

A M. LE DOCTEUR AUVARD

ACCOCHEUR DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

A M. LE DOCTEUR BALZER

MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

A M. LE DOCTEUR DANLOS

MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

A M. LE DOCTEUR DESCROIZILLES

ANCIEN MÉDECIN DE L'HOPITAL DES ENFANTS-MALADES

A M. LE PROFESSEUR HUCHARD

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOPITAL NECKER

A M. LE DOCTEUR J. CHEVALIER

PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE

A M. EUG. COLLIN

PHARMACIEN ET BOTANISTE (PRIX HANBURY)

A M. J. DYBOWSKI

INSPECTEUR GÉNÉRAL DE L'AGRICULTURE COLONIALE

DIRECTEUR DU JARDIN COLONIAL DE NOGENT-SUR-MARNE

A M. H. HUA

SOUS-DIRECTEUR DES HAUTES-ÉTUDES

AU LABORATOIRE DE BOTANIQUE DU MUSÉUM

*J'adresse mes meilleurs remerciements pour l'obligeance avec laquelle
ils ont mis leurs documents à ma disposition.*

HISTORIQUE

L'Iboga est une plante tropicale qui croît dans l'Afrique occidentale et particulièrement au Congo.

Les premiers spécimens furent rapportés du cap Lopez par GRIFFON DU BELLAY, en 1889, et le professeur BAILLON, la même année, étudiait la plante et la rangeait dans la famille des *Apocynacées*, genre *Tabernanthe*.

A la même époque, et depuis lors, M. J. DYBOWSKI, au cours de ses nombreuses missions, constatait que les indigènes des régions avoisinant le littoral, et surtout ceux qui occupent les territoires situés entre l'embouchure de l'Ogoué et du Mayumbé, faisaient usage des parties ligneuses de l'iboga.

Les nègres attribuent à cette plante des vertus merveilleuses, et la recueillent précieusement. Elle n'est pas l'objet d'une culture spéciale, mais néanmoins on en rencontre fréquemment des spécimens que les indigènes ont plantés près de leurs cases. Aussi l'iboga est-il souvent rare dans certaines régions, et se vend-il à des prix très élevés.

En effet, on lui attribue des propriétés excitantes et même aphrodisiaques. Les indigènes prétendent

que l'absorption de la plante permet de résister à une longue fatigue, en enlevant tout besoin de sommeil, et de fournir une ration supplémentaire de travail. Les danseurs, les coureurs, les payeurs, qui dépensent une grande activité musculaire, en font un usage régulier. Tous déclarent que les effets qu'ils en ressentent sont analogues à ceux de l'alcool, mais sans troubler la raison, voulant exprimer par là qu'ils en obtiennent une action excitante.

Cependant quelques nègres en font abus.

Une trop forte dose amène alors une ivresse spéciale avec un certain degré de tétanisme et des convulsions.

M. Guien, agent de la Société coloniale du Haut-Congo, à Ayenie, raconte que ce bois est employé par les indigènes pour l'initiation de l'un d'eux au fétichisme. On fait prendre l'iboga au néophyte en assez grande quantité, soit en nature, soit en infusion. *« Bientôt tous ses nerfs se tendent d'une façon « extraordinaire. Une folie épileptique le saisit pendant laquelle inconscient, il prononce des paroles « qui, recueillies par les initiés, ont un sens prophétique et prouvent que le fétiche habite en lui. »* Le même auteur ajoute que cette plante combat avec succès la maladie du sommeil, appelée *« Nona »*. Mais la grande majorité des noirs l'emploie à doses faibles.

Pour obtenir le résultat désiré, ils prennent des fragments de bois, et surtout les racines de faible épaisseur (de 3 à 10 millimètres de diamètre au plus).

Ils les coupent en morceaux de 0,08 à 0,10 centimètres de long, et les mâchent comme les enfants sucent le bois de réglisse en Europe.

C'est qu'en effet le principe actif est en plus grande quantité dans les racines et surtout dans les écorces de racines; et l'on trouve dans ce fait l'explication de la destruction progressive de l'espèce dans de nombreuses régions.

Les parties aériennes, tiges, feuilles et fruits sont moins recherchées des indigènes.

M. J. DYBOWSKI a rapporté à Paris un stock considérable d'iboga: c'est ainsi que M. Ed. LANDRIN a pu étudier la plante au point de vue chimique. Il en a retiré un alcaloïde nouveau, bien défini, auquel il a donné le nom d'*Ibogaïne*. En 1901, MM. DYBOWSKI et LANDRIN ont présenté, à l'Académie des Sciences, une note où ils attiraient l'attention sur l'iboga et l'ibogaïne et sur leur possibilité d'être introduits en thérapeutique. La même année, M. PHISALIX, publie, dans le bulletin de la *Société de biologie*, une note, où il montre que l'ibogaïne est un excitant du système nerveux.

Quelque temps après, MM. HALLER et HECKEL, dans un mémoire sur le même sujet, confirmaient les résultats obtenus par M. LANDRIN.

Puis M. LAMBERT (de Nancy), en 1902, étudie très brièvement le nouvel alcaloïde au point de vue physiologique, et en détermine la toxicité, son action élective sur le système nerveux et sur le cœur.

Une étude complète de l'iboga et de ses principes actifs présentait donc le plus grand intérêt.

C'est dans ce but que nous avons réuni les documents existant sur cette plante, et fait avec M. le docteur J. CHEVALIER, dans le laboratoire de M. le professeur POUCHET une étude physiologique de l'ibogaïne.

CHAPITRE I

ETUDE BOTANIQUE

Iboga

L'*Iboga* est une plante ligneuse et vivace des tropiques, désignée sous des noms différents par les indigènes qui l'emploient. Les Pahouins l'appellent *Aboua* ; au Gabon elle est connue sous les noms d'*Obouété* ou de *Liboka*. Mais la majorité des noirs la nomme *iboga*.

Comme nous l'avons dit précédemment, elle croît dans l'Afrique occidentale et plus particulièrement au Gabon et au Congo français. Elle existe également dans l'Etat Indépendant, et elle a été trouvée dans le Bas et le Moyen-Congo.

Le professeur BAILLON en a fait le premier la description. Voici en effet ce qu'il dit dans le bulletin de la *Société Linnéenne* de Paris en 1889 :

« C'est une *Apocynacée*, à feuilles opposées, ovales aigües, acuminées, glabres, assez molles, entières, d'un vert jaunâtre en dessous. Les inflorescences sont de courtes grappes lâches de cymes pauciflores ; elles

sont latérales ou occupent le fond des dichotomies des rameaux. Les fleurs, petites et blanches sont construites extérieurement comme celle des *Tabernæmontana* en général, avec un calice quinconcialet et une corolle hypocratérimorphe, à lobes tordus, le bord recouvrant des lobes étant le gauche. La base de l'ovaire paraît légèrement épaissie en une couche glanduleuse jaunâtre. Les étamines sont collées au sommet dilaté du style par leurs anthères, qui sont à peu de chose près celles de certains *Tabernæmontana*, sagittées-acuminées. Mais il n'y a qu'un ovaire, et sa cavité est unique, avec deux placentas pariétaux multiovulés dont les ovules arrivent inférieurement au contact. Je nomme cette plante *Tabernanthe Iboga*; mais je ne puis dire encore si ce type rentrera dans le genre *Tabernæmontana* comme section, ou s'il constituera un genre de la série des *Arduinées*. Par ses anthères, qui sont presque celles des *Nériées*, il relie d'ailleurs celles-ci aux *Plumériées* ou *Vincées*.

L'*Iboga* appartient donc à la famille des *Apocynacées* et rentre dans le genre *Tabernanthe*. Nous donnerons ici, d'après PLANCHON et COLLIN, quelques brèves notions sur les caractères morphologiques et anatomiques des apocynacées.

Caractères extérieurs. — Les apocynacées sont des plantes herbacées ou des arbustes souvent volubiles, quelquefois des arbres assez élevés. En général, la tige contient un suc laiteux. Les feuilles sont la plupart du temps opposées, entières, sans stipules.

Les fleurs sont solitaires ou groupées de façons différentes. La fleur est régulière ; elle est hermaphrodite et se compose d'un calice à 5 sépales libres ou soudés, d'une corolle gamopétale assez régulière, souvent garnie près de sa gorge de poils disposés en couronne. Les étamines sont distinctes et au nombre de 5 et les anthères biloculaires.

L'ovaire affecte trois formes différentes : les deux carpelles peuvent s'unir à leur partie supérieure, à leur partie inférieure, ou sur les bords de la partie ovarienne ; il est ainsi soit bi, soit uni-loculaire. Le fruit est par suite modifié ; il est sec et constitué par un follicule simple ou double, assez rarement charnu et indéhiscent. Les deux styles sont presque toujours soudés et portent à leur sommet un stigmate en forme de petit disque. Les graines sont généralement nues, parfois garnies d'une aigrette soyeuse.

Caractères anatomiques. — Les botanistes modernes ont reconnu que c'était principalement dans la feuille qu'il fallait chercher la caractéristique anatomique, parce que cet organe annuel, qui a acquis tout son développement au bout d'un mois, conserve pendant toute la durée de son existence des caractères qui se reproduisent avec une constance remarquable, tandis que la racine et la tige subissent des modifications profondes.

Aussi nous sommes-nous contentés de reprendre les caractères de la feuille.

Celle-ci présente les caractères microscopiques suivants :

Les faisceaux fibro-vasculaires sont bicollatéraux, c'est-à-dire pourvus d'un liber externe et d'un liber interne ou pérимédullaire.

On remarque la présence de vaisseaux laticifères confluents surtout dans la partie libérienne.

Les stomates sont entourés par deux cellules annexes allongées parallèlement à l'ostiole.

Les poils tecteurs sont uni ou pluri-cellulaires, unisériés et cylindriques. Enfin on trouve des cristaux simples, clinorhombiques, souvent agglomérés en mâcles de deux ou plusieurs cristaux simples.

Pour ce qui concerne le genre *Tabernanthe* nous nous sommes reportés à l'Histoire des Plantes de BAILLON, et nous en reproduisons intégralement les lignes suivantes :

« *Flores fere Tabernæmontanæ ; corrollae hypo-*
« *craterimorphae lobis sinistrorum obtegentibus.*
« *Germen uniloculare, basi in discum glandulosum*
« *(luteum) incrassatum ; placentis parietalibus 2,*
« *lateralibus, ∞ — ovulatis. Suffrutex ; radice crasso*
« *ramoso ; foliis oppositis ovato-acuminatis ; cymis*
« *paucifloris in racemos breves laterales vel in di-*
« *chotomiis ramulorum sitos dispositis. Cætera Ta-*
« *bernæmontanæ.*

Nous aborderons maintenant l'iboga lui-même.

Depuis Baillon, plusieurs botanistes ont étudié la question.

Nous citerons pour mémoire les auteurs suivants.

En 1894, OLIVER dans le HOOKER (*Icones Plantarum*) décrit sous le nom d'iboga plusieurs tabernanthe différents. Il donne une planche (n° 2337) qui n'est pas le véritable iboga, mais le *tabernanthe bocca*.

En 1895, SHUMANN, dans le *Pflanzenfamilien* (ENGLER), en donne une courte description.

L'iboga est également signalé dans le *Catalogue of the African Plants collected by Dr FRIEDRICH WELWITSCH*.

En 1898, STAPF, dans le *Bulletin de Kew* décrit sous le nom de *Tabernanthe Albiflora* un échantillon rapporté par DEWÈVRE des environs de Coquilhatville, et qu'il a reconnu, depuis, être le tabernanthe iboga.

DE WILDEMAN et DURAND ont également étudié la plante dans leur *Contribution à la flore du Congo*.

Il faut arriver en 1902 pour avoir des documents plus précis sur l'iboga.

En effet, STAPF, dans la *Flora of Tropical Africa*, a fort bien décrit l'iboga et les différents tabernanthe qui s'en rapprochent.

Voici d'abord les caractères qui, d'après cet auteur, permettent de ne pas confondre ces plantes entre elles.

Le *Tabernanthe Bocca* est un arbuste glabre, à branches brun-rougeâtres, avec des lenticelles petites et dispersées. Le tube de la corolle est renflé et ovoïde à la base. Les feuilles sont oblon-

gues lancéolées, acuminées, pointues à la base, distinctement pétiolées.

On le trouve au Congo.

Le *Tabernanthe Subsessilis* est un arbuste ou même un petit arbre atteignant 4 à 5 mètres de haut, avec des branches dichotômes, des écorces pâles, et peu de lenticelles. Il a des feuilles oblancéolées, presque subovales, à peine arrondies à la base, subsessiles ou sessiles.

Son habitat est l'Angola, le Pungo et l'Andongo.

Le *Tabernanthe Manii* est un arbuste petit, glâbre, à branches très minces brun-verdâtres, avec des lenticelles dispersées et saillantes. Le tube de la corolle est subcylindrique, faiblement rétréci au-dessus du milieu; il a 8 à 9 millimètres de long.

Il croît surtout au Gabon.

Le *Tabernanthe Tenuiflora* a des branches brunes avec quelques lenticelles petites. La corolle est jaunâtre; une feuille de chaque paire ordinairement sessile ou subsessile et un peu arrondie à la base, l'autre courtement pétiolée, et pointue ou subaiguë à la base.

Il pousse au Congo.

Enfin le *Tabernanthe Vateriana* est arbrisseau glâbre, ou petit arbre avec des branches élancées et dichotômes.

C'est une espèce douteuse qui se rencontre au Caméroun.

Nous donnerons pour le tabernanthe iboga la description de STAFF :

C'est un arbuste petit, glabre ayant jusqu'à 1^m62 de haut.

La tige provient d'une racine excessivement branchue et rameuse. Les branches sont grêles, rondes, pâles ou brun foncé, avec des lenticelles dispersées et saillantes.

Les feuilles sont elliptiques, ou ovales, ou obovales-lancéolées, acuminées au sommet, acuminées ou aiguës à la base, ayant de 0^m08 à 0^m135 de long, de 0^m027 à 0^m048 de largeur, herbacées; les nervures secondaires sont obliques, gracieusement courbées, grêles, au nombre de 9 à 11; les veines transversales sont plus ou moins distinctes, et la plupart du temps à angles droits avec les nervures secondaires; les pétioles sont très grêles et ont de 0^m002 à 0^m003 de long.

L'inflorescence est presque en corymbe ou en ombelle, lâche, ayant de quelques fleurs à 12 fleurs, plus courtes que les feuilles, plus ou moins penchées, à petites bractées; le pédoncule est filiforme; il a de 0^m001 à 0^m003 de long; les pédicelles atteignent 0^m009 de long; le calice est profondément divisé en 5 parties de 0^m001 à 0^m005 de long; les sépales sont arrondis, ovales, aiguës, très finement ciliolés, les plus internes avec 1 ou 2 glandes au côté interne à la base, persistants et retombant sur le fruit. La corolle est blanche, tachée de rose; le tube est subcylindrique, faiblement rétréci depuis le milieu jusqu'en haut, ayant 0^m006 de long; les

lobes sont obliquement arrondis, et n'ont pas tout à fait 0^m0039 de long.

Les étamines sont insérées au milieu du tube ; les anthères ont plus de 0^m002 de long.

Le style a presque 0^m002 de long.

Le fruit est ellipsoïde ; quelquefois il est couronné par la base du style persistant ; il a de 0^m02 à 0^m03 de long ; le péricarpe est lisse, mince, crustacé quand il est sec.

La graine est ellipsoïde, arrondie, et a 0^m006 de long ; le testa est subéreux, grossièrement lamellé-rugueux.

Cette description est la meilleure de celles qui aient été faites sur l'iboga.

Mais nous avons repris avec M. EUG. COLLIN l'étude de l'iboga au double point de vue matière médicale et anatomique. Le savant botaniste a bien voulu nous faire des coupes des différentes parties de la plante, les dessiner et nous les décrire.

Il existe quelques échantillons d'iboga (racines, tiges, feuilles, fleurs et fruits) au Muséum d'Histoire Naturelle, échantillons qui ont été rapportés par GRIFFON DU BELLAY et par DYBOWSKI.

M. HUA a eu l'amabilité de les mettre à notre disposition, et c'est d'après eux et d'après nos échantillons personnels que la planche relative à l'iboga a été exécutée.

En outre, on peut voir à Nogent-sur-Marne, dans les serres du Jardin Colonial, trois jeunes plantes



Kastner del.

Fig. 1

Tabernanthe iboga

Rameau d'Iboga. — Feuille. — Tiges. — Racine pivotante. — Racine traçante.
 — Souche. — Fruit. — Fleur. — Coupe longitudinale de la fleur. — Ovaire. —
 Coupe de l'ovaire. (Ces 4 derniers dessins sont de M. Hua).

que M. DYBOWSKI a fait récemment venir du Gabon et qui reprennent à merveille.

FEUILLE

Caractères extérieurs

La feuille d'iboga est ovale, elliptique, pointue au sommet, aiguë à la base ; elle est herbacée. Sa longueur est de 6 à 12 centimètres et sa largeur de 1 à 4 centimètres.

Les nervures secondaires sont obliques et fines, au nombre de 9 à 11. Le pétiole est mince et a de 2 à 3 millimètres de long.

Caractères anatomiques

L'épiderme supérieur du limbe (fig. 2) est glabre, formé de cellules polygonales, à parois faiblement ondulées ; il est recouvert par une cuticule assez épaisse, lisse ; il est dépourvu de stomates, de poils tecteurs et de poils glanduleux.

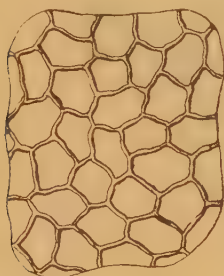


Fig. 2

Epiderme supérieur du limbe

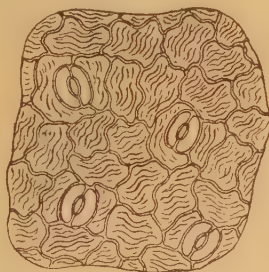


Fig. 3

Epiderme inférieur du limbe

Feuille de Tabernanthe iboga

(Dessin de M. E. Collin).

L'épiderme inférieur (fig. 3) est formé de cellules plus larges, sinueuses ; il est recouvert par une cuticule finement striée ; il est garni de stomates qui affectent la disposition qu'on observe habituellement dans les apocynacées, c'est-à-dire qu'ils sont bordés de deux cellules annexes, généralement inégales, allongées parallèlement à l'ostiole.



Fig. 4

Structure de la feuille d'Iboga

Section transversale de la nervure médiane

(Dessin de M. E. Collin)

cl. Cordon ligneux. — co. collenchyme. — es. épiderme supérieur. — ei. épiderme inférieur. — le. liber externe. — li. liber interne. — mes. mesophylle. — tf. tissu fondamental. — vl. vaisseau laticifère.

Le mésophylle (mes.) est hétérogène, asymétrique ; il est représenté dans sa partie supérieure par une seule assise de cellules disposées en palissade et dans sa partie inférieure par un parenchyme formé de cellules irrégulières, ovales, arrondies ou polygonales, contenant de la chlorophylle. Ce parenchyme est dépourvu de cristaux et de vaisseaux laticifères.

La nervure médiane (fig. 4), a dans son ensemble une forme triangulaire ; son contour est marqué de sinuosités profondes ; elle est fortement concave et disposée en forme de gouttière sur sa face supérieure et très fortement convexe sur sa face inférieure.

Sous l'épiderme qui est dépourvu de poils, on observe un massif de collenchyme (co) qui est très développé en-dessous de chacune des protubérances.

Vient ensuite le tissu fondamental (tf) formé de cellules polygonales, irrégulières, au milieu duquel se trouve disposé le système libéro-ligneux. Celui-ci est représenté par un cordon ligneux (cl) disposé en forme de V, qui est très développé et recouvert sur ses deux faces par une couche plus ou moins épaisse de liber (le, li) dans lequel on observe un nombre considérable de vaisseaux laticifères (vl). Ces éléments qui apparaissent en nombre toutefois assez limité dans le tissu fondamental (tf) et dans le collenchyme (co) sont très confluent dans le liber interne, ainsi que dans la partie du parenchyme

comprise entre le liber interne et l'épiderme supérieur.

En examinant attentivement certains vaisseaux du cordon libéro-ligneux, nous avons été frappés par la présence d'un pigment ressemblant beaucoup à celui des laticifères, dont le siège est habituellement localisé pour les apocynacées, dans le liber surtout et dans le parenchyme cortical.

En traitant les préparations par l'orcanette acétique, on peut fixer cette coloration, et constater que ce pigment n'est autre chose que du latex, affectant la même disposition granuleuse que celle que nous pouvons constater dans les laticifères de la racine et du péricarpe du fruit. On ne peut évidemment attribuer la présence de ce latex dans les vaisseaux du bois à une transfusion produite par le rasoir au moment de la section des tissus ; son abondance et sa disposition excluent tout à fait cette hypothèse.

En certains points et contre le bord interne de ce cordon où les vaisseaux laticifères sont très confluent on peut observer que quelques-uns d'entre eux envoient des ramifications ou pénètrent directement dans le bois.

Le pétiole présente dans son ensemble une structure identique à celle de la nervure médiane ; cependant, en multipliant les coupes dans cette partie de la feuille, nous avons pu constater dans un certain nombre de préparations, que le parenchyme compris dans la partie concave du cordon libéro-ligneux et qui représente la moelle, est envahi par

une quantité extrêmement considérable de grosses cellules scléreuses présentant un lumen punctiforme, des parois extrêmement épaisses, et des stries radiales et concentriques; ces cellules sont rarement isolées; plus souvent elles constituent un massif ou des groupes volumineux.

TIGE

Caractères extérieurs

Les rameaux qui se détachent du collet de la racine sont parfois très nombreux et plus ou moins gros. Leur diamètre varie entre 2 et 20 m/m ; leur largeur varie beaucoup puisque l'arbuste atteint 1 m. 50 de haut. Ces rameaux sont droits, plus souvent tortueux ou repliés sur eux-mêmes; plusieurs d'entre eux portent des ramifications plus ou moins longues ou des cicatrices correspondant à leurs points d'attache. Dans leur partie aérienne, ces rameaux ont une teinte brunâtre. Ils sont marqués de rides longitudinales très apparentes, et présentent des lenticelles nombreuses tantôt petites, fines, très claires, tantôt assez larges, allongées transversalement et régulièrement superposées. A des distances assez régulières on observe les anneaux foliaires représentés par un bourrelet circulaire étroit et peu proéminent.

Dans leur partie souterraine les rameaux ont

une teinte grisâtre et une surface rugueuse due à l'exfoliation de la couche subéreuse.

Si on examine à la loupe une section transversale d'un rameau de moyenne grosseur (5 à 6 millimètres) on observe une écorce très peu épaisse, d'une teinte gris brun, et une partie ligneuse blanc grisâtre présentant 2 ou 3 cercles concentriques et des très fines stries radiales partant d'un point central noirâtre représentant la moelle en grande partie résorbée. Cette dernière particularité permet de distinguer les tiges des racines qui n'ont pas de moelle.

Ces tiges sont complètement inodores : quand on les mâche longtemps elles laissent dans la bouche une saveur légèrement amère, styptique et un peu anesthésique.

Structure anatomique (fig. 5).

Le suber (s) est constitué par plusieurs assises de cellules tabulaires, régulièrement superposées et colorées en brun foncé. Sous cette assise fortement colorée, on distingue plusieurs rangées (4 ou 5) de cellules incolores affectant la même forme, la même disposition, et les mêmes dimensions ; ces cellules incolores représentent le phellogène (ph). Vient ensuite une zone de cellules très nettement caractérisées par leur forme polygonale isodiamétrique et l'épaisseur de leur parois qui sont sclérifiées. Cette assise de cellules, constituant l'hypoderme (h), est le plus généralement composée d'une seule rangée de cellules, mais en certains points les cel-

lules qui la constituent sont disposées sur deux rangées.

Le parenchyme cortical (pc) est formé d'un tissu de cellules ovales ou arrondies qui, assez régulières d'abord dans leur forme, se différencient peu à peu et deviennent polygonales. Dans les parties les plus profondes de ce parenchyme cortical, on distingue quelques vaisseaux laticifères (vl).

Le péricycle est nettement représenté dans cette tige par une accumulation de grosses fibres (fl) qui ont une apparence nacrée et sont munies de parois moyennement épaisses ; cette disposition spéciale donne à ces fibres une résistance assez grande. Elles sont parfois isolées, mais plus souvent groupées ou réunies en massifs assez volumineux.

Le liber externe (le) est représenté par un tissu plus dense de cellules irrégulières et de

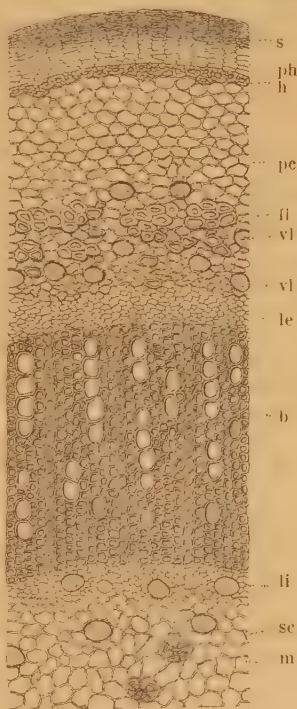


Fig. 3
Structure de la tige d'Iboga
(Dessin de M. E. Collin)

s : Suber. — ph : phellogène. — pc : parenchyme cortical. fl : fibres ligneuses. — vl : vaisseaux laticifères. — le : liber externe. b : anneau ligneux. — li : liber interne. — sc : cellules sclérifiées. m : moelle.

petites dimensions ; il se caractérise par la présence d'une grande quantité de vaisseaux laticifères qui sont plus larges que les cellules environnantes et reconnaissables à leur coloration brune.

Le bois (b) est formé d'un anneau ligneux sillonné par d'étroits rayons médullaires, et composé de fibres lignifiées au milieu desquelles on distingue des files de vaisseaux, tantôt isolés et superposés en files radiales. Quelques-uns de ces vaisseaux contiennent du latex, particularité que nous avons déjà observée dans la feuille. Les rayons médullaires sont formés de cellules à parois ponctuées. Le liber interne (li), ou périmédullaire, est un peu moins développé que le liber externe ; il affecte la même disposition que celui-ci et présente comme lui de nombreux vaisseaux laticifères.

Enfin la moelle (m) est souvent résorbée dans sa partie centrale. Cette moelle est constituée par un tissu de cellules polygonales irrégulières au milieu desquelles on distingue encore quelques laticifères.

Elle est en outre caractérisée par la présence de quelques grosses cellules scléreuses (sc) facilement reconnaissables à leurs dimensions et à l'épaisseur de leurs parois munies de stries concentriques et de quelques stries radiales.

Cette étude microscopique a été faite sur une jeune plante.

A mesure que la plante passe par les diverses phases de son développement, la tige subit dans sa structure anatomique quelques modifications.

L'écorce en elle-même n'a pas beaucoup augmenté en épaisseur. L'hypoderme scléreux qui se trouve en dessous du suber a pris un certain développement et n'est plus aussi régulier. Les cellules qui le constituent sont plus grosses et ont des parois plus épaisses et forcément canaliculées.

Dans la région libérienne on constate la présence de grosses cellules scléreuses rarement isolées, plus souvent réunies en groupes plus ou moins volumineux. Ces cellules, semblables à celles qui se trouvent dans la moelle de la tige jeune, se distinguent très nettement par leur forme et leurs dimensions des fibres libériennes qui sont plus régulières et plus petites, munies d'une cavité assez large qui augmente leur résistance.

La zone ligneuse représentée dans la tige jeune par un anneau ligneux peu épais, a pris un très grand développement et occupe presque toute la surface de la section transversale; en même temps qu'ils se sont multipliés, ses éléments se sont lignifiés plus complètement. La moelle qui était très volumineuse s'est au contraire peu à peu résorbée, et dans les rameaux aériens qui ont acquis leur développement complet, elle n'est plus représentée que par quelques débris cellulaires ou une petite cavité centrale.

RACINE

Caractères extérieurs

A l'état frais, la racine d'iboga est brunâtre. Elle est de longueur et d'épaisseur variables; elle peut

atteindre 0^m50 à 0^m80 de long, et 0^m01 à 0^m03 de large. La racine est pivotante; de la souche principale se détachent un certain nombre de racines traçantes, pouvant atteindre un développement assez grand. La partie supérieure ou collet a de 0^m02 à 0^m10 de largeur, suivant la vieillesse de la plante.

A l'état desséché, la racine se présente sous formes de fragments assez irréguliers, variables en tant que longueur et qu'épaisseur, pouvant affecter la forme de tire-bouchons. Il y en a de droits et cylindriques; beaucoup de flexueux et tortueux. Sa couleur est gris chamois ou brun clair à l'extérieur, jaunâtre ou jaune pâle à l'intérieur.

La surface extérieure représentée par l'écorce est tantôt dure, tantôt de nature fongueuse; le plus souvent elle se laisse rayer par l'ongle. Elle est marquée de rides longitudinales peu profondes, et présente çà et là quelques protubérances correspondant aux points d'insertions des racines secondaires qui sont très nombreuses à la partie supérieure de la souche.

L'écorce est peu épaisse, plus ou moins adhérente au bois; tantôt elle le recouvre uniformément sur toute la surface; parfois elle se détache par plaques assez larges et irrégulières, et découvre le bois qui a une apparence jaunâtre ou blanchâtre. La cassure courte et nette dans la zone corticale, est longue, irrégulière, en biseau et peu fibreuse dans la région ligneuse. Sur une section transversale faite au moyen d'un rasoir, on distingue nettement une zone corticale grise relativement peu épaisse et marquée parfois

de ponctuations ou stries blanchâtres, et une zone ligneuse blanche très finement striée dans le sens radial.

Quand on imbibe cette section avec une goutte de solution d'iodure de potassium iodée, elle prend immédiatement une teinte noirâtre qui révèle la présence de l'amidon aussi bien dans l'écorce que dans le bois.

Cette racine est inodore. Quand on la mâche, elle est d'une amertume toute spéciale, styptique et laisse sur la langue, au bout de cinq à dix minutes, une sensation anesthésique bien marquée, un peu analogue à celle de la cocaïne.

Structure anatomique (fig. 6)

La section transversale de cette racine présente de dehors en dedans : le suber (s) composé d'un grand nombre d'assises de cellules régulièrement superposées en files radiales, et allongées dans la direction tangentielle. Cette disposition qui s'observe le plus généralement dans les racines pourvues d'une écorce mince, se modifie quelque peu dans les racines les plus grosses qui sont recouvertes d'une écorce fongueuse. Le périderme dans ce cas n'est plus composé que d'une couche uniforme de suber qui entoure les parties vivantes de l'écorce ; souvent il se produit dans le parenchyme cortical des couches très denses de cellules subéreuses qui s'y enfoncent obliquement, isolant

des plaques extérieures de la portion interne et vivante de l'écorce, et amenant leur modification ; c'est pourquoi dans ces grosses racines le périoderme paraît composé de plusieurs couches alternantes de suber et de parenchyme, qui se distinguent facilement par la disposition toute différente de leurs éléments qui sont très régulièrement stratifiés dans le suber, et aussi irréguliers dans leur

forme que dans leur direction dans le parenchyme cortical (pc).

Le parenchyme est constitué par un tissu de cellules polygonales irrégulières, légèrement allongées dans la direction tangentielle. Dans la partie la plus extérieure du parenchyme cortical, on observe immédiatement en dessous du suber quelques cellules très allongées dont les parois se sont sclérifiées (sc). Parfois le parenchyme cortical conserve cette simplicité

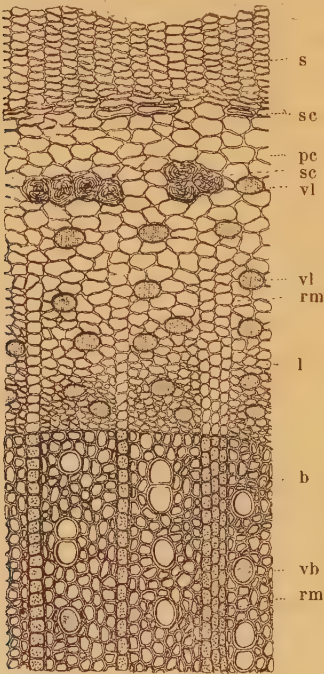


Fig. 6

Structure de la Racine d'Iboga
(Dessin de M. E. Collin)

S : suber — sc : cellules sclérifiées — pc : parenchyme cortical — vl : vaisseaux latifères — rm : rayons médullaires — l : liber — b : bois — vb : vaisseaux de bois remplis de latex.

de structure dans toute son épaisseur, et se confond insensiblement avec la zone libérienne; mais dans un certain nombre de racines, sa limite interne est indiquée par la présence d'une notable proportion de cellules scléreuses très grosses (sc) munies de parois épaisses à stries concentriques et d'un lumen presque punctiforme.

Rarement ces éléments scléreux sont isolés : le plus souvent ils sont réunis en groupes parfois compacts. Leur présence inconstante est révélée dans les écorces qui en sont pourvues par des punctuations blanches qu'on peut distinguer à l'œil nu ou armé d'une loupe. Dans l'épaisseur du parenchyme cortical, on distingue très nettement quelques vaisseaux laticifères (vl) facilement reconnaissables à leur dimension et à la couleur du latex qu'on peut fixer au moyen de l'orcanette acétique.

Le libér (l) est constitué par un tissu de cellules plus petites et plus irrégulières que celles qui forment le parenchyme cortical; il est sillonné par des rayons médullaires (rm), qui perdent leur disposition régulière à mesure qu'ils se rapprochent de la périphérie. Cette zone de l'écorce est très nettement caractérisée par la confluence ou l'abondance des vaisseaux laticifères (vl).

Ces deux couches internes de l'écorce sont remplies d'une quantité considérable d'amidon qui masque la disposition de leurs éléments constitutants; aussi, pour bien apprécier leur structure, est-il nécessaire d'éliminer les grains d'amidon,

soit par le lavage répété des sections dans l'eau distillée, soit en les faisant bouillir pendant quelques instants dans de l'eau additionnée de potasse.

Le bois (b) est constitué par un tissu composé de fibres plus ou moins lignifiées, irrégulières dans leur forme et leur dimension, et de vaisseaux tantôt isolés, tantôt groupés et disposés dans leur ensemble en files radiales. Ce tissu ligneux est sillonné par des rayons médullaires (rm) composés d'une à trois rangées de cellules nettement caractérisées par leur forme rectangulaire et les ponctuations qu'on observe sur leurs parois. Nous signalerons la présence de l'amidon dans les fibres et les rayons médullaires de la zone ligneuse.

En étudiant la disposition de cette zone, nous avons remarqué que ses vaisseaux (vb) contenaient du latex comme nous l'avions déjà observé dans le bois de la feuille et de la tige.

L'examen des sections longitudinales faites dans le bois n'a fait que confirmer cette particularité.

FRUIT ET GRAINE

Caractères extérieurs.

Le fruit de l'iboga est charnu, à cavité unique ; il a la forme d'une olive atténuée à son extrémité supérieure et n'est pas si pointu que le fruit représenté dans la figure 1. Il mesure environ 0^m,03 à 0^m,04 de hauteur et 0^m,015 à 0,020

de diamètre. Sous le péricarpe qui est lisse et peu épais, on découvre une pulpe charnue spongieuse, dans laquelle sont insérées sur deux placentas pariétaux, huit graines brunes.

La graine est ovale, tantôt aplatie ou pyramidale; elle mesure environ 3 millim. de hauteur et 2 millim. $\frac{1}{2}$ de diamètre. Elle est très nettement caractérisée par son tégument brun noirâtre assez épais qui est profondément chagriné ou plutôt raviné, et qui recouvre un albumen assez dur, de nature huileuse.

Structure anatomique (Fig. 7 et 8).

Sur une section transversale du péricarpe on distingue :

L'épicarpe (ep) formé d'une rangée de cellules rectangulaires, recouvertes par une cuticule peu épaisse. Vues de face ces cellules sont polygonales, isodiamétriques.

Le mésocarpe (me) est formé d'un tissu de cellules polyédriques, parfois arrondies sur leurs parties anguleuses, séparées par des méats intercellulaires, munies de parois minces et n'affectant aucune régularité dans leur direction.

Ce tissu est caractérisé par la présence d'un très grand nombre de vaisseaux laticifères (vl), très reconnaissables à leur forme, à leur contenu coloré et granuleux qu'on peut rendre plus appréciable encore en le fixant au moyen de l'orcanette acétique. Ces vaisseaux laticifères ne se présentent pas tous

de la même façon ; comme ils sillonnent le mésocarpe dans tous les sens, ils apparaissent tantôt en section transverse, tantôt en section longitudinale ou oblique. Dans le premier cas, ils ont une forme ovale ou arrondie, et des dimensions sensiblement égales à celles des cellules environnantes ; dans le second cas, ils se présentent sous

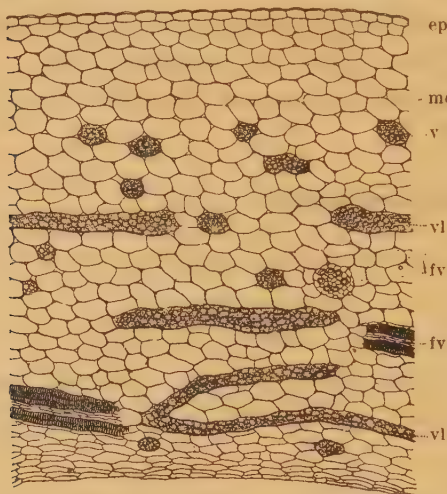


Fig. 7

Structure du Péricarpe du fruit d'Iboga
(Dessin de M. E. Collin)

Ep : épicarpe — me : mésocarpe — vl : vaisseaux latifères coupés en long et en travers — fv : faisceaux fibro-vasculaires.

petits faisceaux fibro-vasculaires (fv) qui, eux aussi, affectent des apparences différentes selon le sens dans lequel ils ont été coupés. Ce mésocarpe ne présente pas trace de cristaux. A mesure que l'on s'éloigne de la périphérie, les cellules du mésocarpe se différencient, et dans les couches les plus profondes elles s'aplatissent et s'allongent dans la

forme de tubes plus ou moins longs, tantôt simples, tantôt ramifiés ; leur couleur est granuleuse. Indépendamment de ces éléments on distingue dans le mésocarpe, une

notable proportion de

direction tangentielle, formant ainsi une couche assez dense qui représente l'endocarpe.

Examinée au microscope la graine présente la structure suivante :

Le tégument qui est très développé dans les parties protubérantes, est réduit à une très faible épaisseur dans les parties qui constituent les sillons ; il est constitué par plusieurs assises de cellules qui affectent des formes et des apparences différentes. Dans les couches extérieures (ee) des proéminences



Fig. 8

Structure de la Graine d'Iboga

(Dessin de M. E. Collin)

Ee : enveloppe externe — ei : enveloppe interne. — al : albumen.

les cellules sont très longues, ovales, cylindriques ou fusiformes, allongées dans la direction radiale ; elles sont caractérisées par la présence d'épaississements cellulaires très apparents qui leur donnent une apparence toute spéciale ; elles sont munies de parois très épaisses colorées par un pigment brun. A mesure que l'on s'éloigne de la périphérie, les cellules se différencient, et peu à peu elles deviennent polygonales isodiamétriques. Disposées sur 7 à 8 rangées dans les parties proéminentes, les cellules du tégument terminal se réduisent à une ou deux rangées dans le fond des sillons : sous cette assise de cellules nettement caractérisées par l'épaisseur de leurs parois, on observe une rangée de cellules aplaties, constituant l'enveloppe interne de la graine (ei). L'albumen (al) est constitué par un tissu de cellules polyédriques, munies de parois épaisses et incolores. Les cellules de cet albumen sont remplies de grains d'aleurone et de globules huileux.

CHAPITRE II

ETUDE CHIMIQUE

Ibogaïne

L'Iboga doit ses propriétés à un alcaloïde spécial, bien net et bien défini que M. ED. LANDRIN a isolé pour la première fois en 1900 et qu'il a nommé *ibogaïne*.

De leur côté MM. HALLER et HECKEL ont publié, quelque temps après, une série de recherches sur une plante de même nature ; il en ont retiré sous le nom d'*ibogine* un alcaloïde qui paraît être identique à l'ibogaïne découverte par M. ED. LANDRIN. Ils lui ont toutefois attribué une formule un peu différente, mais cette divergence d'appréciation s'explique facilement par la difficulté de combustion du principe actif, difficulté dont nous parlerons plus loin.

Les droits de priorité étant bien établis à cet égard, nous nous bornerons à relater ici le procédé de préparation de l'ibogaïne, ainsi que ses propriétés physiques et chimiques, ses réactions, et les

généralités sur les alcaloïdes, tels qu'ils ont été décrits par M. ED. LANDRIN dans son mémoire à l'Académie des Sciences, en collaboration avec M. J. DYBOWSKI.

Préparation

On réduit la racine en poudre fine qu'on additionne d'un lait de chaux; le mélange est séché, puis agité avec de l'éther. On laisse reposer les liquides et par décantation on sépare l'éther; on l'agite avec de l'eau acidifiée au dixième avec de l'acide sulfurique, qui s'empare des alcaloïdes en solution en les transformant en sulfates. Pour épuiser complètement l'iboga on répète plusieurs fois les lavages à l'éther et la séparation des alcaloïdes de ce dissolvant par l'eau acide; puis les liqueurs acides sont réunies et neutralisées par une solution faiblement alcaline (bicarbonate de soude, ammoniacque) sans excès, mais en quantité suffisante pour que le liquide qui surnage le précipité, bleuisse franchement la teinture de tournesol.

On obtient ainsi les alcaloïdes bruts de l'iboga. Ceux-ci sont un mélange d'alcaloïde amorphe de composition jusqu'alors indéterminée, et d'un alcaloïde nettement cristallisé formant à peu près le tiers de la totalité.

Ce dernier étant beaucoup moins soluble dans l'alcool que le premier, on le sépare du mélange par des traitements successifs à l'alcool. En faible proportion l'alcool dissout l'alcaloïde amorphe et laisse

l'alcaloïde cristallisé à l'état insoluble. On pourrait employer l'éther ou tout autre dissolvant pour cette purification ; mais l'ibogaïne s'altère beaucoup plus en solution étherée qu'en solution alcoolique, et c'est pour ce motif qu'on a donné la préférence à l'alcool.

Par ce procédé on a pu extraire de l'iboga, 6 à 10 gr. d'ibogaïne par kilogramme suivant les échantillons essayés. Dans des écorces de racines séparées du bois on a trouvé jusqu'à 47 gr. d'alcaloïde brut cristallisé par kilog. Les alcaloïdes de l'iboga étant des corps essentiellement oxydables, il y a lieu de remarquer que plus les racines sont vieilles, moins le rendement est élevé.

D'autre part, on trouve plus d'ibogaïne à la périphérie de la racine ou de la tige qu'au centre.

Les essais ont été faits exclusivement sur des racines et des tiges desséchées ; d'ailleurs les sauvages ne recherchent que les racines d'iboga, et c'est dans les racines précisément qu'on a recueilli la plus grande quantité d'ibogaïne.

Propriétés physiques.

L'ibogaïne ainsi obtenue est un corps parfaitement cristallisé, de couleur légèrement ambrée.

En très petite quantité et dans certaines circonstances on a pu en obtenir de couleur blanche, ce qui avait fait croire à la présence d'un autre alcaloïde. Mais l'étude de ce corps a montré que c'était bien de l'ibogaïne.

La saveur est amère, styptique, un peu analogue à celle de la cocaïne.

Les cristaux bien nets ont plusieurs millimètres de longueur et peuvent atteindre un centimètre et plus. Ce sont de longs prismes transparents, dérivés du prisme à base rectangle, terminés par des facettes inclinées, et qui doivent être rangés dans le système du prisme droit, type orthorhombique.

L'ibogaïne est presque complètement insoluble dans l'eau (0,033 par 100 cme), très soluble dans l'alcool surtout à chaud.

A la température de 15° C., 1 gr. se dissout dans 28 gr. d'alcool, à 95° et à l'ébullition dans 4 gr. d'alcool. Elle est également très soluble dans l'éther, le chloroforme, la benzine, l'acétone et la plupart des dissolvants. Son point de fusion est entre 151 et 152° C. Elle fond en un liquide jaune et transparent.

L'ibogaïne dévie à gauche le plan de polarisation. La déviation en solution alcoolique (alcool à 95°) a été trouvée de $\alpha_D = 48^\circ 32$. Cette détermination a été faite au polarimètre Laurent, dans un tube de 20 cm. à la température de 15° C. La déviation trouvée était de $1^\circ 56$, pour 1 gr. d'alcaloïde en solution dans 50 cme. d'alcool.

Propriétés chimiques.

L'ibogaïne cristallisée paraît inaltérable à l'air et à la lumière. En solution, l'ibogaïne s'oxyde

facilement à l'air, en se colorant en jaune brun, et se transformant en un composé incristallisable.

En solution alcoolique, et surtout en solution étherée, l'altération est beaucoup plus rapide. La solution dans l'alcool de l'alcaloïde amorphe est brune avec une jolie fluorescence verte caractéristique. La transformation en produit amorphe est aussi augmentée par l'action de la chaleur.

L'ibogaïne forme avec tous les acides des sels neutres au papier de tournesol, mais presque tous incristallisables. Les sels acides sont moins solubles que les sels neutres. Ainsi le nitrate neutre étant en solution, si l'on ajoute de l'acide azotique, le nitrate acide se sépare à l'état amorphe en gouttelettes huileuses. L'addition d'acide chlorhydrique à une solution de chlorhydrate détermine la précipitation du sel.

Le chlorhydrate cristallise très facilement.

Avec les réactifs habituels les *solutions salines d'ibogaïne* donnent les réactions suivantes :

Réactif de Mayer.....	Blanc.
(iodure double de K et Hg).	
— Bouchardat.....	Rouge brique, puis rouge brun.
(iodure de K iodé).	
— Dragendorff.....	Jaune d'or ou jaune pâle.
(iodure double de Bi et K).	
— Marmé.....	Blanc, puis jaune paille.
(iodure double de K et Cd).	
— Sennenschein.....	Blanc, gris jaunâtre.
(Phospho-molybdate de Na).	
— Frohde.....	Vert jaunâtre.
(Sulfo-molybdique).	

Tannin.....	Blanc	(Soluble dans l'alcool
Chlorure de Pt.....	Orangé.	
Sublimé.....	Blanc.	
Acide picrique.....	Jaune d'or.	
Réactif de Mandelin.....	Rose violacé.	
(Sulfo-vanadique).		
— sélénieux	Rouge orangé, passant au vert bleuâtre, bleu violacé fugace.	
— Schulze.....	Blanc.	
(Acide phosphoantimonique).		
Permanganate de potasse.....	Réduction rapide.	
Liqueur de Fehling.....	Pas de réduction.	
Quelques gouttes d'acide azotique...	Jaune picrique.	
	En ajoutant de l'eau et de l'ammoniaque, on obtient une coloration rose très fugace et le liquide devient couleur de rouille. La réaction est la même pour le chlorydrate d'ibogaïne.	

Avec l'ibogaïne cristallisée, on a :

Réactif sélénieux.....	Brun violet, violet bleu puis passe au brun noir.
— Fröhde.....	Jaune clair.
— Mandelin.....	Rose violacé, violet bleu, puis décoloration.

Enfin nous citerons la réaction de BRISSEMORET,
pour laquelle on emploie :

Réactif n° 1	{ Solution sulfate ferrique à 1/20... 1 cmc.
	{ Acide acétique..... 100 cmc.
Réactif n° 2	{ Solution sulfate ferrique à 1/20... 1 cmc.
	{ Acide sulfurique..... 100 cmc.

On verse 3 cmc. du n° 1 dans un tube à réaction ; on y met ensuite des traces d'ibogaïne, puis on fait couler le long des parois du tube 3 cmc. du n° 2 : on observe alors les couleurs suivantes :

Zone acétique.....	Brun, carmin....	} Puis 1 heure après, ces deux couleurs fu- sionnent en carmin : Réaction intense.
Surface de contact..	Bleu vert, violet	
Zone sulfurique.....	O.....	

Avec la teinture d'iboga le brun carmin est remplacé par une coloration verte, et le bleu vert, violet, par du violet.

CONSTITUTION

A l'analyse, la moyenne de cinq combustions a donné les chiffres suivants :

Carbone.....	77,5
Hydrogène.....	8,3
Azote.....	10,5
Oxygène.....	3,7
	100,0

correspondant à la formule $C^{32} H^{66} Az^6 O^2$ ou $C^{26} H^{33} Az^3 O$.

La combustion d'ibogaïne est extrêmement difficile et exige le plus grand soin. Il est très difficile de retomber sur les mêmes chiffres, et ce n'est qu'en agissant sur un corps extrêmement pur et préparé récemment, qu'on a pu établir la composition précédente. Cette difficulté d'analyse jointe à la facilité avec laquelle l'ibogaïne s'oxyde dans les dissolvants qui servent à l'isoler, permet d'expliquer pourquoi les différents auteurs qui se sont

occupés de cet alcaloïde, ne sont pas tout-à-fait d'accord sur la formule.

SELS

Les sels sont pour la plupart incristallisables ainsi que nous venons de le voir dans les propriétés chimiques de l'ibogaïne. Le chlorhydrate, au contraire, cristallisant facilement, nous intéressera plus particulièrement.

Chlorhydrate d'ibogaïne

Préparation

On chauffe dans un ballon 1.500 cmc. d'eau, 100 grammes d'ibogaïne aussi pure que possible, et 33 cmc. environ d'acide chlorhydrique pour saturer exactement le liquide. On filtre la solution bouillante et on laisse cristalliser par refroidissement. On sépare ensuite les cristaux. On les sèche à l'étuve vers 50 à 60°. Le chlorhydrate ne peut pas être purifié par cristallisation dans l'alcool. La solution incolore devient jaune citron, puis rouge, et laisse déposer les cristaux souillés de matière colorante (alcaloïde amorphe).

Propriétés physiques

Le chlorhydrate d'ibogaïne est incolore quand il est très pur, ou de couleur analogue à celle de

l'ibogaïne ; il cristallise en petits prismes ayant quelques millimètres de longueur.

La saveur est analogue à celle de l'ibogaïne, amère, styptique ; elle rappelle celle du chlorhydrate de cocaïne, ces deux corps produisant la même insensibilité de la langue, en agissant comme anesthésique.

Au toucher, il est résineux. Lévogyre, son pouvoir rotatoire est de $\alpha_D = -23,56$ dans l'eau à 19°C . Dans l'alcool à 94° $\alpha_D = -63,3$.

Le chlorhydrate est soluble dans l'eau : 15 fois son poids d'eau bouillante, 50 fois à 15°C . Dans l'alcool à 95° on peut dissoudre 1 à 1,5 dans 100 cmc. à la température de 20°C . Dans l'alcool bouillant, le produit devient de plus en plus soluble (environ 10 fois plus qu'à froid), s'altère et la solution devient jaune citron, pendant qu'une partie du sel devient incristallisable.

En hiver on ne peut conserver la solution aqueuse à 1 pour 50 ; le chlorhydrate cristallise, en effet, par refroidissement en se décomposant partiellement, de sorte qu'en échauffant de nouveau le liquide, une partie du sel séparé reste insoluble. Il sera donc prudent de préparer des solutions plus étendues, si on veut les conserver longtemps.

Propriétés chimiques

Le chlorhydrate d'ibogaïne est à peu près inaltérable.

Il ne contient pas d'eau de cristallisation. Si à une solution dans l'eau saturée à froid, on ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique, il y a formation de cristaux, contrairement à ce qui se passe en général avec d'autres alcaloïdes, qui donnent des sels acides plus solubles que les sels neutres.

Il possède les mêmes réactions que celles énoncées plus haut pour l'ibogaïne.

La solution de ce sel dans l'eau, réduit très rapidement le nitrate d'argent; chauffé en solution alcoolique, il jaunit, se transforme, et le pouvoir rotatoire diminue rapidement; il y a formation d'un produit brun amorphe.

Le chlorhydrate d'ibogaïne donne avec le bichlorure de platine, un chloroplatinate double contenant 15,79 de platine métallique.

Sulfate d'ibogaïne

Préparation

On l'obtient en dissolvant l'ibogaïne dans l'eau acidulée d'acide sulfurique. On neutralise exactement la solution.

Ce sel ne pouvant être purifié par cristallisation, on doit éviter toute cause d'altération. On le prépare à froid, en solution assez concentrée. La solution filtrée est évaporée à froid, sous une cloche à acide sulfurique.

Propriétés

Ainsi obtenu, le sulfate d'ibogaïne se présente sous forme d'écailles d'aspect gommeux, ou en poudre blanche.

Il est soluble en toute proportion dans l'eau, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Le sulfate d'ibogaïne, étant très soluble dans l'eau, pourrait être utilisé en injection hypodermique, mais la solution devra être aussi récente que possible et conservée à l'abri de l'air et de la lumière dans des ampoules.

Ibogaïne amorphe

Nous avons indiqué plus haut que l'iboga contenait en outre de l'ibogaïne cristallisée, un alcaloïde amorphe en quantité relativement considérable. Lorsqu'on a séparé du mélange l'ibogaïne cristallisée, on peut, en évaporant l'alcool qui a servi à la préparation de celle-ci, obtenir cet alcaloïde amorphe sous forme d'une matière résinoïde.

Cette matière traitée soigneusement par l'eau acide jusqu'à neutralisation absolue ne se dissout plus complètement et abandonne une matière amorphe qui n'a pas encore été étudiée jusqu'à présent. Quant à la solution de sulfate neutre d'alcaloïde insoluble, si on la place sur un dialyseur on peut encore en séparer quelques traces d'alcaloïde cristallisable.

Finalement, si l'on précipite la solution de sulfate par un léger excès d'alcali on obtient un précipité qu'on purifie par des lavages à l'eau froide et qu'on sèche. Il ne semble pas jusqu'alors, que ce composé soit bien défini; il paraît, en effet, plutôt être un mélange d'ibogaïne cristallisée et d'ibogaïne amorphe naturelle. Les sels paraissent avoir les mêmes caractères organoleptiques et physiologiques que ceux de l'ibogaïne cristallisée, mais avec des propriétés toutefois plus atténuées.

Son point de fusion est entre 90 et 100°, tandis que l'ibogaïne cristallisée fond à 151 et 152° C.

Il donne les réactions suivantes :

Réactif sélénieux.....	Brun tirant violet, mar- ron-noir.
— de Fröhde.....	Brun.
— Mandelin.....	Brun-violet, violet-bleu, puis brun.
— Sonnenschein.....	O

A l'analyse, il a donné les résultats suivants :

Hydrogène.....	9.00
Carbone.....	76.97
Azote.....	9.16
Oxygène.....	4.87
(par différence)	
	100.00

qui correspondraient sensiblement à la formule $C^{19}H^{27}Az^3O$; mais ce sont là des résultats très problématiques, et que nous ne donnons que sous toute réserve.

CHAPITRE III

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

Comme documents physiologiques à l'heure actuelle, nous ne possédons en dehors des relations de voyage de quelques explorateurs, qu'une note de M. PHISALIX à la *Société de Biologie* et un travail un peu plus complet que M. LAMBERT (de Nancy) a publié dans les *Archives Internationales de Pharmacodynamie et Thérapie*.

Ces différents auteurs s'accordent pour reconnaître à l'*ibogaïne* des propriétés stimulantes du système nerveux central, mais aucun d'entre eux n'avait fait l'étude systématique de cet alcaloïde au point de vue pharmacodynamique. Bien des points fort intéressants étaient totalement restés dans l'ombre : l'action sur l'appareil circulatoire n'avait été qu'ébauchée; l'action sur la nutrition et l'appareil respiratoire avait été complètement méconnue.

Nous avons donc repris cette étude avec M. le Dr J. CHEVALIER, en nous servant uniquement de chlorhydrate d'*ibogaïne* cristallisée et exempt de toute impureté.

Action générale

Nous avons étudié l'action générale de l'ibogaïne et sa toxicité sur des animaux à sang froid et sur des animaux à sang chaud.

Chez la grenouille, nous avons injecté des doses progressivement croissantes de chlorhydrate d'ibogaïne en solution à 1 %, dans les sacs lymphatiques dorsaux de cet animal. Chez ces animaux nous avons pu constater qu'à la suite de l'injection de doses faibles d'ibogaïne (0 gr. 005 à 0 gr. 01) l'animal présentait d'abord une période d'excitabilité assez particulière. Les mouvements provoqués à cette période sont très énergiques, bien coordonnés et l'animal semble manifester une augmentation de l'excitabilité réflexe. Puis, au bout d'une période variable, on remarque que l'animal paraît avoir une certaine difficulté à se mouvoir; ses pattes postérieures ne sont plus ramenées sous elle comme à l'état normal, et lorsqu'on les met en extension, elles ne reviennent qu'incomplètement et lentement. La parésie augmente progressivement dans la nuit. L'animal n'est plus soutenu sur ses pattes antérieures; il s'aplatit sur le fond du cristalliseur et reste immobile. A cette période, une excitation faible ne provoque aucune réaction.

Une excitation plus intense est quelquefois insuffisante pour provoquer une réaction; dans d'autres cas, il se produit une série de secousses générali-

sées, une sorte de convulsion tonique, mais sans aucun mouvement coordonné de l'animal. A la suite de ces mouvements convulsifs, l'animal revient à la position primitive, les pattes étendues, complètement flasque.

On constate également à cette période, que les mouvements respiratoires sont fort ralentis et même difficiles à percevoir. Cet état persiste pendant plusieurs heures ; puis on voit les mouvements respiratoires revenir à nouveau, la réflectivité renaît ; les mouvements volontaires eux-mêmes réapparaissent, d'abord incoordonnés et lents, puis progressivement reprennent leur état normal ; le lendemain, l'animal ne semble pas se ressentir de son intoxication.

Si la dose injectée a été plus considérable (0 gr. 02 à 0 gr. 03), on provoque plus ou moins rapidement la mort de l'animal. Il est à remarquer que cette mort ne se produit sur une grenouille du poids moyen de 25 gr., qu'avec une dose de 0 gr. 03 de chlorhydrate d'ibogaïne. Avec 0 gr. 02, on obtient assez souvent la survie ; dans ce cas, le rétablissement est beaucoup plus long à se faire que précédemment, et les animaux ne recouvrent leur motilité que deux ou trois jours après l'injection.

Avec ces doses fortes, la période d'excitabilité est très nette, mais elle est beaucoup plus courte que dans les cas précédents. Les phénomènes paralytiques s'établissent rapidement ; la respiration n'est bientôt plus perceptible. Le cœur seul, bat lente-

ment et faiblement. La mort arrive après un temps variable, accompagnée de rigidité, comme l'a bien remarqué M. LAMBERT. Dans tous les cas, nous avons constaté la mort du cœur en diastole. On pourrait être tenté de conclure, dans un certain nombre de cas, à un arrêt systolique du cœur; il se produit en effet, à une certaine période de l'intoxication, une rétraction du ventricule assez importante, et, dans les cas où l'on emploie des doses massives, on peut constater que le cœur ne revient plus à son volume normal. Mais, malgré cela, les tracés cardiaques montrent que l'arrêt du cœur se produit en diastole et non en systole.

Voici, à l'appui de ces faits, l'une de nos expériences.

EXPÉRIENCE I

Grenouille verte 28 gr. Injection à 2 heures 15 de 0 gr. 02 d'ibogaïne dans les sacs lymphatiques dorsaux.

2 h. 20. — Mouvements violents de l'animal. Excité, il exécute des sauts répétés et très coordonnés.

2 h. 25. — Les mouvements diminuent d'énergie et l'animal s'est blotti au fond du cristalliseur.

2 h. 30. — Mis sur le dos, il se retourne difficilement; les pattes mises en extension, ne reviennent par flexion que lentement et incomplètement. Une excitation violente, seule, provoque quelques secousses surtout dans les membres postérieurs.

2 h. 35. — Les mouvements volontaires sont complètement abolis. L'animal est complètement flasque, les membres étendus et écartés. La respiration est très ralentie.

4 heures. — Toute excitabilité volontaire et réflexe a totalement disparu. La respiration n'est plus constatable. Le lendemain matin

l'animal est toujours dans le même état. A l'ouverture du thorax on constate que le cœur bat toujours lentement et faiblement. Il s'arrête dans la matinée en diastole.

Chez les animaux à sang chaud nous avons surtout opéré sur le cobaye et sur le chien.

Chez les cobayes, nous avons opéré avec le chlorhydrate d'ibogaïne en solution à 1 % injecté dans le péritoine.

Pour nous rendre compte de la toxicité de ce corps nous l'avons expérimenté sur des séries d'animaux à doses progressivement croissantes :

Lorsqu'on injecte des doses de 0 gr. 06 à 0 gr. 09 par kilogram, les animaux ne meurent d'ordinaire pas.

Ils présentent simplement des phénomènes d'hyperexcitabilité, d'incoordination motrice, des phénomènes d'ivresse, des hallucinations. Puis au bout d'un certain temps, l'incoordination motrice devient beaucoup plus forte, et en même temps on voit s'établir des tremblements. Puis l'animal tombe dans un état de stupeur avec paraplégie, parésie, diminution de la sensibilité. Ces phénomènes présentent une durée variable ; puis les animaux se rétablissent progressivement, et ne gardent les jours qui suivent, aucune trace de leur intoxication ;

EXPÉRIENCE II

Cobaye russe; Poids : 480 gr.

Injection à 10 h. 13 de 0 gr. 03 de chlorhydrate d'ibogaïne = 0 gr. 06 par kilogram.

L'injection paraît douloureuse et l'animal pousse quelques petits cris. Il marche rapidement dans sa cage.

10 h. 15. — Il manifeste déjà quelques tremblements.

10 h. 23. — Les tremblements continuent par intervalles ; il essaye de marcher et titube.

10 h. 25. — L'animal est très excité ; il saute après les barreaux de sa cage. Par moments, il se tient sur le côté et manifeste nettement de l'incoordination motrice. Il répond d'une façon très vive aux excitations extérieures.

10 h. 50. — L'animal se dresse sur les pattes de derrière le long des parois de sa cage. Il essaye d'en sortir ; mais ses mouvements sont incoordonnés, et il retombe soit sur le dos, soit sur le côté.

11 heures. — L'animal est plus calme ; il se blottit dans un coin de la cage et répond avec moins d'énergie à l'excitation.

11 heures 50. — L'animal présente nettement de la parésie musculaire, de la diminution de la sensibilité. On remarque de temps à autre quelques tremblements.

11 heures 35. — L'animal est toujours calme, sa sensibilité paraît revenir.

1 heure. — L'animal ne présente plus aucun phénomène. Il paraît légèrement abruti, ne se meut que sous l'influence d'une excitation violente et conserve cette attitude toute l'après-midi.

Vers le soir on lui présente de la nourriture qu'il mange normalement.

Lorsqu'on injecte à ces animaux des doses plus considérables de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 par kilog d'animal, on voit presque toujours se produire plus ou moins rapidement la mort de l'animal.

Dans ces conditions, peu après l'injection, l'animal manifeste nettement de l'hyperexcitabilité qui se traduit par des sauts, des bonds, des mouvements brusques, et en quelque sorte incoordonnés, à la suite d'une excitation extérieure. Comme précédemment à cette période, on voit se produire des

tremblements non continus, et présentant par moment des périodes d'exagération.

Un quart d'heure environ après l'injection l'animal présente des symptômes d'ivresse, avec titubation, mouvements franchement incoordonnés; les tremblements persistent à cette période.

Environ 20 minutes après l'injection, surviennent des convulsions tonico-cloniques avec raideur de la nuque et opisthotonos. Ces phénomènes convulsifs sont intermittents, et, dans l'intervalle des crises l'animal présente des phénomènes de stupeur, de la parésie du train postérieur, puis de la paralysie vraie.

En même temps que cette paralysie motrice s'installe, on voit survenir la diminution progressive de la sensibilité. Bientôt, on assiste à la disparition progressive des réflexes. A cette période, on constate des phénomènes de dyspnée; puis la respiration s'affaiblit graduellement. L'animal ne fait plus que des respirations rares et profondes, en quelque sorte spasmodiques, avec projection de la tête en arrière; puis ces mouvements respiratoires cessent, le cœur continuant à battre faiblement. Ce dernier organe s'arrête enfin, sans que l'animal ait fait un mouvement.

EXPÉRIENCE III

Cobaye russe. — Poids : 530 grammes.

Injection à 9 h. 10, de 0 gr. 058 de chlorhydrate d'ibogaïne soit 0 gr. 11 par kilog.

A la suite de l'injection, l'animal pousse quelques petits cris, et s'agite dans sa cage. Les phénomènes d'excitation se produisent exactement comme dans l'observation précédente.

A 9 h. 15 on voit apparaître les premiers tremblements. L'animal est toujours très excitable.

9 h. 25. — On remarque les premiers phénomènes d'ivresse avec titubation et incoordination motrice.

9 h. 30. — L'animal se couche sur le flanc et reste dans un état d'immobilité à peu près absolu ; il ne se meut que sous l'influence d'excitations violentes, et présente de la parésie du train postérieur. Il a également un peu de raideur de la nuque ; la sensibilité à cette époque est encore conservée.

9 h. 35 — L'animal présente alors des convulsions toniques avec extension des pattes et opisthotonos, auxquels succèdent des convulsions cloniques avec mouvements ambulatoires, et quelquefois même des mouvements de giration. A cette période la sensibilité commence à disparaître.

10 heures. — Les convulsions continuent suivant le même type. La sensibilité diminue de plus en plus. La paralysie motrice est à peu près complète. La respiration est franchement accélérée et la tête est rejetée en arrière.

10 h. 05. — On voit apparaître les grandes respirations spasmodiques avec projection de la tête et ouverture de la gueule.

10 h. 10. — Les respirations cessent.

A l'autopsie, on constate que le cœur est arrêté en diastole. Il est plein de sang noir incomplètement coagulé. Les poumons sont franchement asphyxiques et présentent des lésions de congestion intense surtout à la base. Les organes abdominaux sont tous congestionnés, en particulier le foie et les reins. Le cerveau nous montre une hyperémie considérable de ses membranes d'enveloppe ; mais on

n'observe pas de lésions macroscopiques dans la substance nerveuse cérébrale et bulbaire.

Nous pouvons évaluer chez ces animaux la dose toxique mortelle de l'ibogaïne injectée par voie péritonéale à 0 gr. 10 ou 0 gr. 11 par kilog. d'animal.

Le tableau ci-dessous montrera l'influence des doses sur la rapidité de la mort des animaux.

TEMPS D'APPARITION DES SYMPTOMES

APRÈS L'INJECTION

POIDS	INJECTION	DOSE par Kilog.	TREMBLEMENT	EXCITABILITÉ	IVRESSE Parésie du train postérieur	CONVULSIONS	PARALYSIE partielle ou complète	MORT
400	0 020	0 05	7'	6'				
450	0 025	0 05	7'	8'				
480	0 030	0 06	4'	8'	15'	45'		
360	0 021	0 06	15'	19'				
460	0 030	0 06	12'	10'	27'			
640	0 045	0 07	11'	15'	23'			
520	0 036	0 07	8'	13'	29'			
515	0 036	0 07	11'	10'	32'			
530	0 042	0 08	8'	8'	25'			
490	0 040	0 08	7'	8'	17'			
495	0 041	0 08	6'	5'	20'			
480	0 045	0 09	3'		5'	6'	20'	2 h. 20
360	0 033	0 09	8'	15'	15'			
640	0 064	0 10	5'	6'	15'	25'	36'	2 h. 1/2
520	0 052	0 10	3'	5'	15'	17'	40'	4 h.
405	0 040	0 10	5'		18'	19'	35'	3 h. 1/4
515	0 050	0 10	4'	4'	16'			
530	0 058	0 11	6'	7'	23'	30'	31'	2 h.
490	0 053	0 11	7'		17'	20'	22'	30'
340	0 041	0 12	3'		12'	17'	18'	1 h.
476	0 057	0 12	4'		20'	25'	24'	1 h. 1/2
555	0 072	0 13	4'	6'	22'	20'	23'	50'
355	0 050	0 14	3'		8'	12'	12'	25'
330	0 050	0 15	3'	4'	7'	8'	9'	22'
365	0 100	0 27			2'	3'	3'	5'

Chez le chien nous avons constaté des phénomènes sensiblement analogues ; les phénomènes d'excitation nette ne se montrent qu'à la suite de l'injection intra-veineuse de 0 gr. 015 à 0 gr. 020 par kilogramme d'animal. Mais une fois cette dose atteinte, on voit se produire brusquement toute une série de symptômes décelant une hyperexcitabilité médullaire intense. On constate de l'incoordination motrice, des tremblements qui dénotent l'action de la substance sur le cervelet ; des phénomènes d'ivresse et des hallucinations, des troubles de vision qui sont sous la dépendance d'une action cérébrale ; enfin des convulsions toniques et cloniques qui sont nettement d'origine médullaire. Sous l'influence d'une seule dose, ces phénomènes s'amendent rapidement, et il ne reste bientôt plus que de la stupeur et de la parésie musculaire. Si l'on donne des doses plus fortes d'emblée, ou si l'on répète les injections, ces phénomènes s'accroissent. On voit successivement apparaître de la paralysie motrice, puis de la perte de la sensibilité, enfin la perte des réflexes. La mort arrive rapidement avec des phénomènes de dyspnée, puis de la paralysie respiratoire, comme on pourra le voir par l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE IV

Chien griffon de 10 kilogs.

Injection de chlorhydrate d'ibogaïne par la tibiale postérieure.

Solution de 0 gr. 30 dans 100 cmc. de sérum ; chaque cmc. = 0 gr. 003.

1 h. 55. — 1^{re} INJECTION de 40 cmc. = 0 gr. 120.

L'animal ne paraît pas être impressionné par cette injection ; les phénomènes objectifs sont nuls.

2 h. 15. — 2^e INJECTION de 40 cmc. = 0 gr. 120.

Presqu'immédiatement après le chien présente des phénomènes d'excitation, une légère incoordination motrice ; les phénomènes d'ivresse sont très manifestes ; il pousse des hurlements, et exécute de nombreux mouvements de défense. Il paraît avoir des hallucinations, prend peur des objets situés à côté de lui, s'élance brusquement, bondit plusieurs fois, puis s'arrête court, se couche, et recommence bientôt le même manège.

2 h. 30. — L'animal présente des phénomènes de dyspnée. Sa respiration est fortement accélérée ; il présente du trismus et de la salivation. Bientôt se montrent des tremblements : l'animal se couche ; il a de la raideur des pattes, de la faiblesse du train postérieur. Brusquement il se lève, tombe en arrêt, la queue droite, et fait des bonds exagérés, absolument incoordonnés.

2 h. 45. — Il paraît plus calme, reste couché, se relève à la parole ; il présente toujours de la faiblesse musculaire, et de l'incoordination, mais à un degré moindre que précédemment.

2 h. 50. — On lui refait une 3^e INJECTION de 20 cmc. = 0 gr. 060.

A la suite de cette injection, il présente de nouvelles crises convulsives et les mêmes phénomènes d'hallucination et d'incoordination motrice observés plus haut.

3 h. 25. — On refait une 4^e INJECTION de 40 cmc. = 0 gr. 120.

A partir de ce moment l'animal présente très nettement une paralysie du train postérieur ; il marche très difficilement, les pattes antérieures écartées et raides. Il est pris de tremblements presque continus, et on remarque des mouvements convulsifs peu accentués. La sensibilité a considérablement diminué, et l'animal ne répond plus aux piqûres et pincements. La vision n'est pas distincte ; la conscience cependant est conservée et à la parole l'animal cherche à se relever.

4 h. 15. — Nouvelle et 5^e INJECTION de 40 cmc. = 0 gr. 120.

Les mêmes phénomènes se reproduisent avec plus d'intensité. On assiste à de nouvelles convulsions tonico-cloniques. L'animal n'est plus capable de se relever ; ces phénomènes se prolongent en diminuant progressivement d'intensité ; la respiration devient de plus en

plus spasmodique. La sensibilité a complètement disparu; les réflexes sont partiellement conservés; la conscience ne paraît pas atteinte.

Vers 5 heures les phénomènes convulsifs deviennent de plus en plus faibles. L'animal est dans une prostration complète; la respiration est lente, pénible; elle se ralentit de plus en plus et l'animal meurt à 7 heures.

A l'autopsie, on trouve le cœur en diastole, plein de sang noir. Le poumon est asphyxique; le foie est assez fortement congestionné, la vésicule biliaire est très dilatée; le rein très congestionné, surtout dans la partie corticale; la rate est très friable, gorgée de sang; l'intestin ne présente aucune lésion macroscopique; seuls les vaisseaux sont légèrement dilatés. La vessie renferme de l'urine qui ne contient pas d'albumine. Le cerveau et la moëlle sont légèrement congestionnés.

D'après un certain nombre d'expériences, nous pouvons évaluer la dose toxique mortelle de chlorhydrate d'ibogaïne à 0 gr. 045 à 0 gr. 050 par kilog d'animal.

En résumé, le chlorhydrate d'ibogaïne chez les différents animaux provoque dans une première période, de l'hyperexcitabilité du système nerveux tout entier, puis à cette période d'excitation succède de la paralysie à la fois sensitive et motrice. La mort arrive comme avec la plupart des poisons convulsivants par paralysie bulbaire provoquant l'arrêt de la respiration. Le cœur bat encore quelques minutes après l'arrêt des mouvements respiratoires.

Action physiologique sur les différents appareils

Action sur le cœur et la circulation

Les nombreuses expériences que nous avons faites pour élucider cette question ont porté sur les animaux à sang froid et sur les animaux à sang chaud.

Chez la grenouille avec des doses de 0 gr. 01 dissous dans 1 cmc. de sérum en injection sous la peau de la cuisse on obtient déjà des phénomènes très intéressants et très nets, mais pour avoir toute la série des modifications produite sur le cœur de ces animaux, avec le chlorhydrate d'ibogaïne, il faut injecter à une grenouille de moyenne taille une dose de 0 gr. 02 en solution dans 2 cmc. de sérum. Dans ces conditions, presque immédiatement après l'injection, on voit se produire un ralentissement considérable des battements cardiaques, et en même temps on constate une augmentation très nette de l'amplitude de ces contractions. La systole est toujours rapide : elle a cependant une tendance à se faire en deux temps ; c'est surtout sur la diastole que porte le ralentissement, et la pause entre la diastole et la systole suivante est également exagérée. Quelques minutes après l'injection on voit même dans un certain nombre d'expériences se produire quelques irrégularités ; elles consistent en une diastole incomplète, suivie d'une

systole également moins considérable, et encadrée entre des contractions normales.

Dans tous les cas, ces phénomènes d'irrégularité sont tous passagers, et le ralentissement s'installe progressivement en même temps qu'augmente encore l'énergie des contractions. Puis, environ une demi-heure après l'injection, on voit se produire des irrégularités de rythme. L'énergie des contractions cardiaques est toujours conservée, la tendance au dédoublement systolique et diastolique augmente encore légèrement et la systole est un peu moins brusque; mais ce qu'il y a de remarquable ce sont des pauses nombreuses entre les contractions cardiaques qui les groupent par deux ou par trois d'une façon assez régulière.

Un peu plus tard ces phénomènes s'accroissent encore davantage et en même temps, on constate des périodes alternatives assez brèves, de ralentissement et d'accélération avec diastoles complètes ou incomplètes. Puis la systole redevient brusque, le rythme se ralentit, mais le cœur se vide toujours mal.

Une heure et quart après l'injection, le cœur donne un tracé en plateau; la diastole se fait mal, il se produit toujours des pauses ventriculaires diastoliques, tandis que les oreillettes battent régulièrement, il se produit une dissociation complète des contractions auriculo-ventriculaires, et, par instants, de la contracture myocardique très nette.

Un peu plus tard, ces phénomènes tendent à dis-

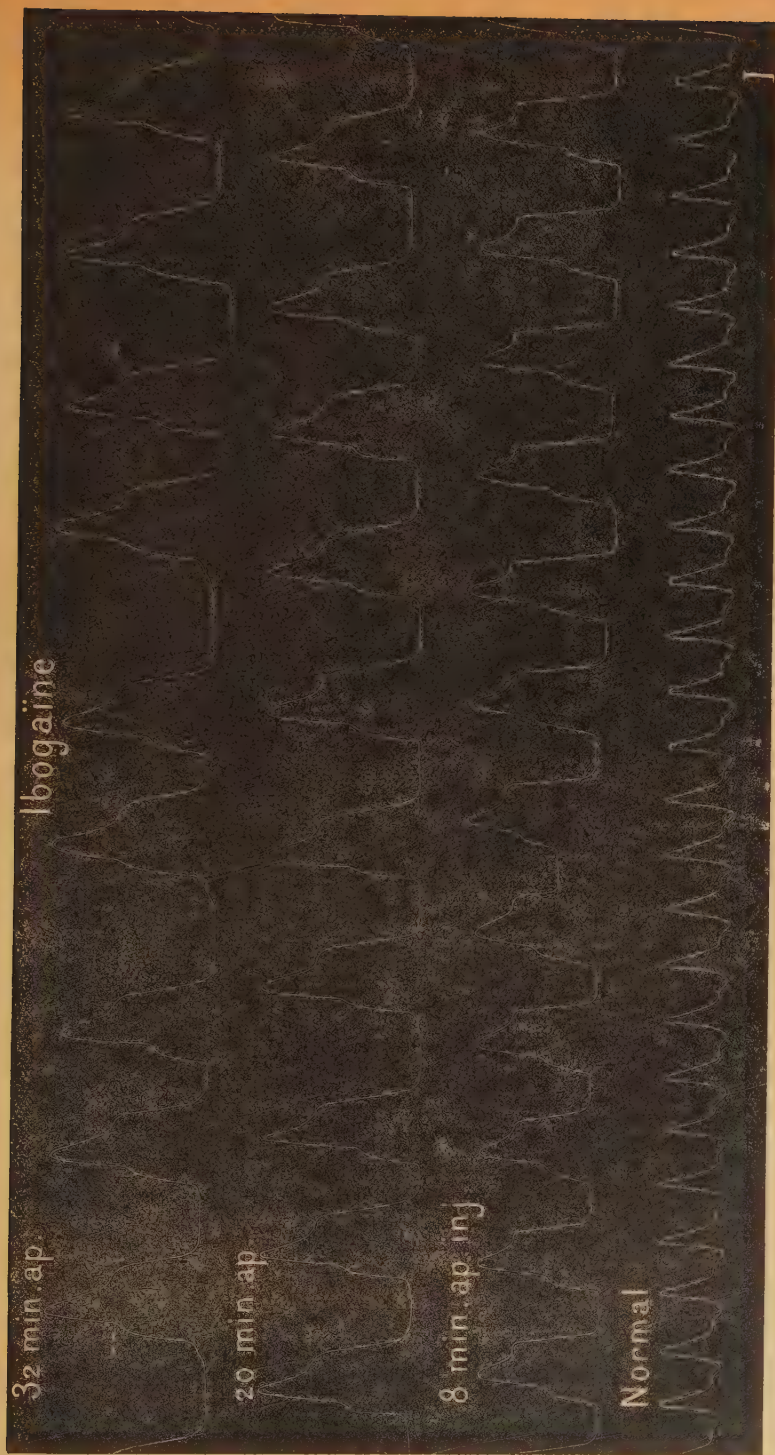


Fig. 9

Expérience V. — Action de l'Iibogaine sur le cœur de la Grenouille.

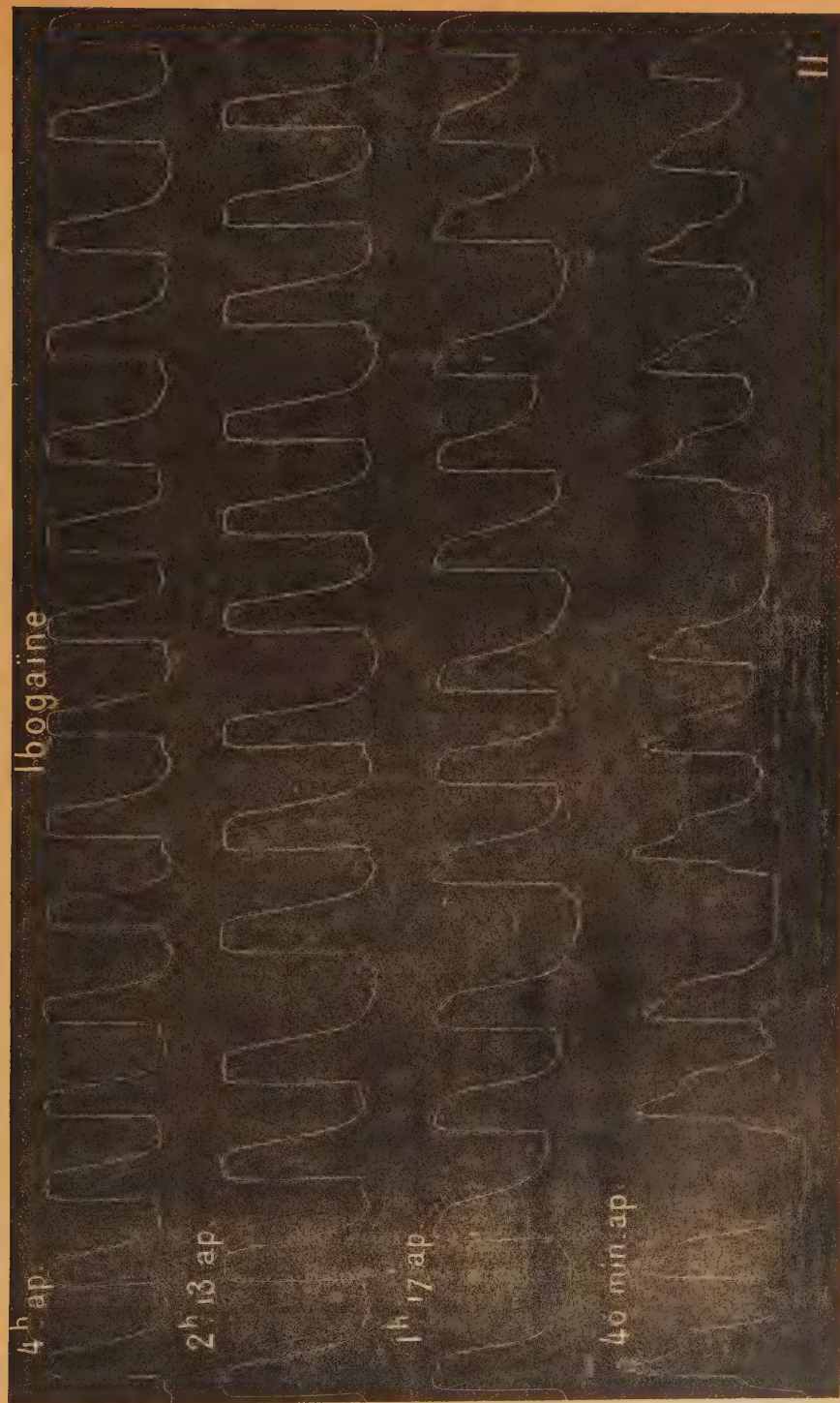


Fig. 10

EXPÉRIENCE V (suite). — Action de l-bogaine sur le cœur de la Grenouille

paraître, le cœur s'accélère légèrement, l'énergie est conservée et le tracé est nettement en plateau régulier.

Quelque temps après, lentement et progressivement, on voit l'énergie des contractions cardiaques diminuer, la forme du tracé restant toujours la même. Puis, brusquement, le rythme change : un ralentissement énorme se produit ; les systoles se succèdent avec des intervalles de plus en plus longs, et, finalement, le cœur finit par s'arrêter en diastole.

Si la dose n'a pas été suffisante pour amener la mort de l'animal, on voit en même temps que la respiration et la motilité réapparaissent, le rythme cardiaque s'accélérer progressivement, les contractions diminuant d'énergie pour redevenir normales.

Les figures 9 et 10 montrent nettement l'évolution de ces divers phénomènes.

EXPERIENCE V

Grenouille verte de 24 grammes. Injection de 0 gr. 02 de chlorhydrate d'ibogaïne en solution dans 2 cmc. de sérum, sous la peau des deux cuisses.

Absorption rapide. Cardiographe Verdin-Vibert.

Tracé continu pris avec l'appareil enregistreur Broca. Vitesse du cylindre : 0^m35 par minute.

Normal : 50 pulsations à la minute.

8 minutes après l'injection, 24 pulsat. à la minute. Secousses spasmodiques ; ralentissement.

20 — Ralentissement et augmentation d'amplitude.

32 — 18 — Commencement des pauses diastoliques.

40 minutes après l'injection,	22	—	Période des irrégularités.
1 h. 17	—	24	— Tendance au plateau; irrégularités, contracture myocardique.
2 h. 13	—	26	— Plateau.
4 h.	—	28	— Retour, accélération et diminution d'amplitude.

Chez ces mêmes animaux, nous avons expérimenté l'action de ce médicament après section de la moelle, immédiatement au-dessous du bulbe, pour éliminer l'action nerveuse d'origine centrale et élucider certains points du mécanisme de son action intime sur le cœur.

Dans ces conditions, comme on pourra le voir par la figure 11, les phénomènes observés sont sensiblement analogues à ceux décrits dans l'expérience précédente, à l'intensité près.

On voit en effet, de même que plus haut, l'énergie de la contraction cardiaque s'accroître en même temps que le ralentissement s'établit progressivement.

Les phénomènes évoluent beaucoup plus rapidement et avec une intensité plus forte; la contracture myocardique est plus nette et les pauses diastoliques sont moins importantes.

A cette période de ralentissement avec tracé en plateau et contracture, on voit succéder une période d'accélération très nette, mais passagère, et ne durant guère que quelques minutes; puis on voit s'établir un ralentissement progressif avec diminution d'énergie. Les pauses entre les systoles se

font ensuite de plus en plus longues jusqu'à l'arrêt du cœur qui se produit en diastole.

Le myocarde ventriculaire reste rétracté pendant toute la dernière phase de l'intoxication.

EXPÉRIENCE VI

Grenouille verte, 32 grammes. Section de la moelle au-dessous du bulbe, une heure avant l'injection.

Injection de 0 gr. 02 de chlorhydrate d'ibogaïne en solution dans 2 cmc. de sérum, sous la peau des deux cuisses.

Cardiographe Verdin-Vibert. Enregistreur Verdin, 42 centimètres à la minute.

Normal : 42 pulsations.

6 minutes après l'injection, 34 pulsations par minute.

10	—	30	—	Ralentissement, augmentation d'énergie.
----	---	----	---	---

17	—	28	—	Maximum d'augmentation d'énergie.
----	---	----	---	-----------------------------------

22	—	32	—	Contracture myocardique prononcée.
----	---	----	---	------------------------------------

43	—	56	—	Accélération ; contracture myocardique.
----	---	----	---	---

1 h. 30	—	28	—	Ralentissement et diminution d'amplitude.
---------	---	----	---	---

2 h. 15	—	16	—	Ralentissement et diminution progressive.
---------	---	----	---	---

Cette expérience très caractéristique nous montre donc bien qu'on ne peut attribuer au système nerveux central l'action exercée sur le cœur de la grenouille ; nous verrons dans la suite, les déductions que l'on peut tirer de ces résultats pour l'interprétation du mécanisme de l'action de ce médicament.

M. LAMBERT (de Nancy) dans son travail a étudié l'action de l'ibogaïne sur le cœur et la circulation chez le chien. Il signale les phénomènes suivants:

Si la dose injectée est faible, on observe simplement un peu de ralentissement. A ce moment on peut noter quelques irrégularités sans que la pression soit cependant influencée, et après quelques instants la circulation se fait comme auparavant.

Des doses fortes déterminent une diminution graduelle de la pression qui paraît tenir à un affaiblissement de l'énergie des contractions cardiaques.

Chez les animaux curarisés où la respiration est entretenue artificiellement, malgré une pression très faible, les battements du cœur peuvent persister très faibles pendant fort longtemps.

Sur un animal intact, l'injection intra-veineuse de doses fortes, amène rapidement l'arrêt respiratoire et secondairement l'arrêt du cœur. La diminution de l'énergie du cœur tient à une action directe de l'ibogaïne sur le cœur. Lorsque le ralentissement est prononcé, la double vagotomie n'accélère pas les battements cardiaques et à ce moment les nerfs gardent encore leur excitabilité. En excitant le bout périphérique, on accentue le ralentissement et la chute de la pression. L'action tonique des pneumogastriques est supprimée sans que ces nerfs perdent leur excitabilité.

Comme on pourra le voir par la suite il y a un

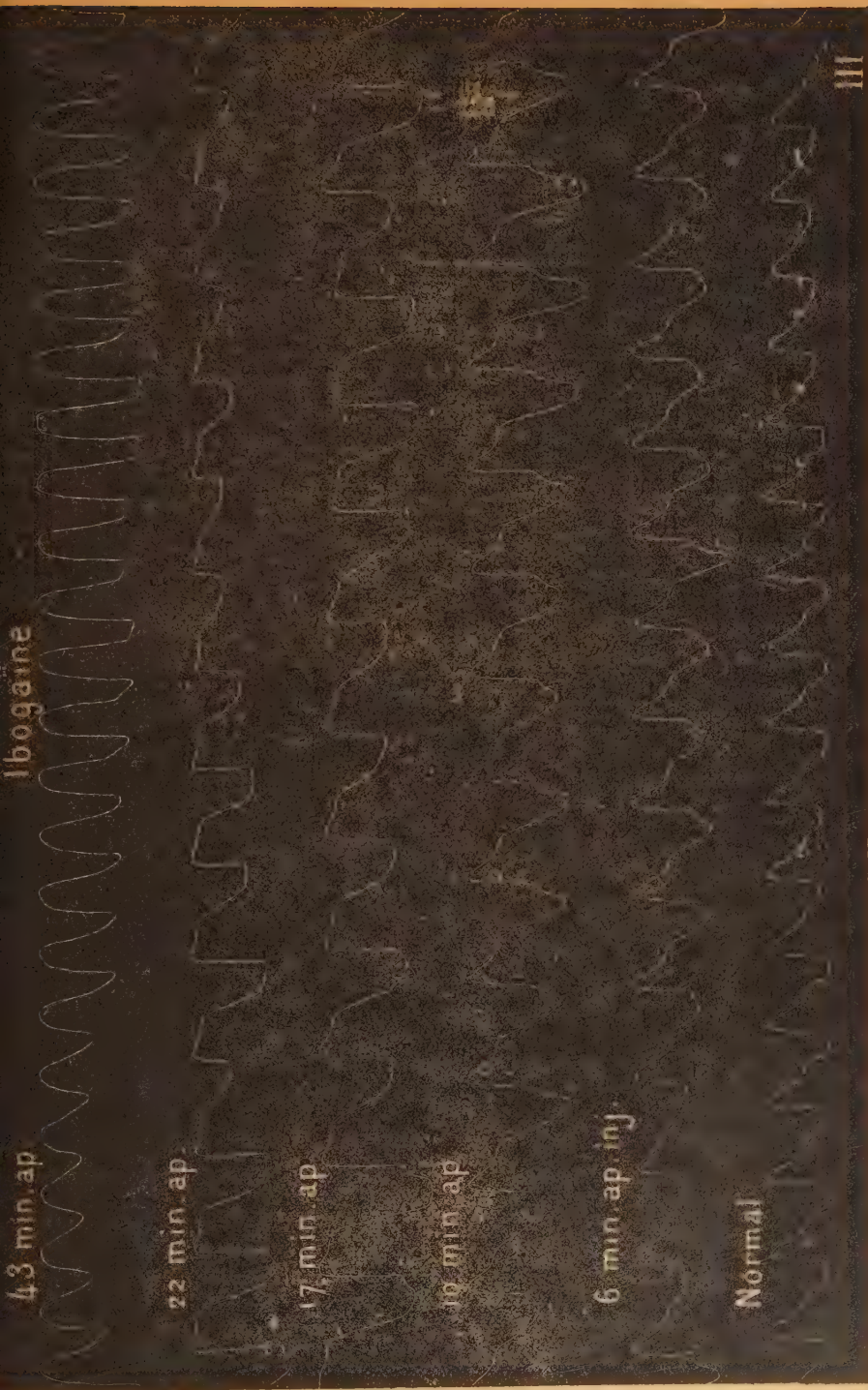


Fig. 11
EXPERIENCE VI. — Action de l'ibogaïne sur le cœur de la Grenouille après section de la moelle au-dessous du bulbe

certain nombre de points sur lesquels nous sommes en désaccord avec cet auteur.

A dose faible, c'est-à-dire à la dose de 0 gr. 002, 0 gr. 04 de chlorhydrate d'ibogaïne par kilogramme d'animal, on n'obtient au moment de l'injection qu'une baisse très légère sur la tension sanguine ; il se produit simplement dans les quelques minutes qui suivent, une légère accélération des battements cardiaques accompagnée d'une légère diminution d'amplitude de ces battements. Puis au contraire après ce laps de temps on voit la pression sanguine remonter et même devenir largement supérieure à la normale ; le nombre des contractions cardiaques diminue et leur intensité s'accroît. Cet accroissement d'énergie des contractions cardiaques persiste même après le retour à la normale des autres phénomènes.

EXPÉRIENCE VII

Dose faible (fig. 12)

Chien braque 10 kilogs. Chloralosé faiblement par dose intraveineuse. Pression fémorale avec le kymographion de Ludwig. Respiration avec le pneumographe de Paul Bert. Vitesse du cylindre : 120 millimètres à la minute. En raison de l'emploi du kymographion de Ludwig les pressions dans cette expérience et les suivantes doivent être doublées pour représenter la pression réelle en centimètres de mercure.

Injection par la saphène d'une solution à 0 gr. 04 % de chlorhydrate d'ibogaïne dans du sérum physiologique.

Normal. — Pression : 13,6 — 17. — Pulsations : 120 à la minute. — Respirations : 10.

3 h. 12. — INJECTION de 50 cmc. de la solution soit, 0 gr. 02 de

chlorhydrate d'ibogaïne, soit 0 gr. 002 par kilog. A la suite de l'injection, légère baisse de la tension sanguine : 13 — 15,8. Légère augmentation du nombre des contractions cardiaques : 124. Accélération des mouvements respiratoires ; 12.

Ces phénomènes sont passagers et ne durent que quelques minutes, puis le retour à la normale s'effectue progressivement.

3 h. 30. — NOUVELLE INJECTION de 50 cmc. soit en tout 0 gr. 04 ou 0 gr. 004 de chlorhydrate d'ibogaïne par kilog.

On a les mêmes phénomènes, mais au bout de quelques minutes la pression n'est pas remontée : 13,6 — 15,6 et on voit se produire un léger ralentissement : 114 pulsations, accompagné d'une légère augmentation de leur intensité. On constate également quelques légères irrégularités cardiaques et quelques tremblements passagers.

4 h. 05. — La pression remonte ensuite progressivement, en même temps que s'installe le ralentissement et l'augmentation d'amplitude. A cette heure le pouls est à 98 à la minute, la pression à 15 — 18,6, la respiration est régulière et normale : 10.

Cet état persiste jusqu'à 5 heures environ. On voit alors la pression baisser légèrement et revenir à la normale ; de même le nombre des pulsations devient presque normal : 117. Leur intensité est toujours augmentée.

5 h. 10. — L'animal se réveille et l'expérience est arrêtée.

Avec des doses moyennes, c'est-à-dire avec des doses dépassant 0 gr. 004 de chlorhydrate d'ibogaïne par kilog et ne s'élevant pas à plus de 0 gr. 020 par kilog, on voit se produire les mêmes phénomènes que précédemment, si les doses sont injectées en plusieurs fois par fractions, de 0 gr. 002 à 0 gr. 004 par kilog. A partir de 0 gr. 005 on voit se produire des tremblements qui s'exagèrent et deviennent continus au bout de quelque temps. Ils représentent chez le chien profondément chloralósé, avec les phénomènes respiratoires, que nous étudierons plus tard, les seules manifestations de la

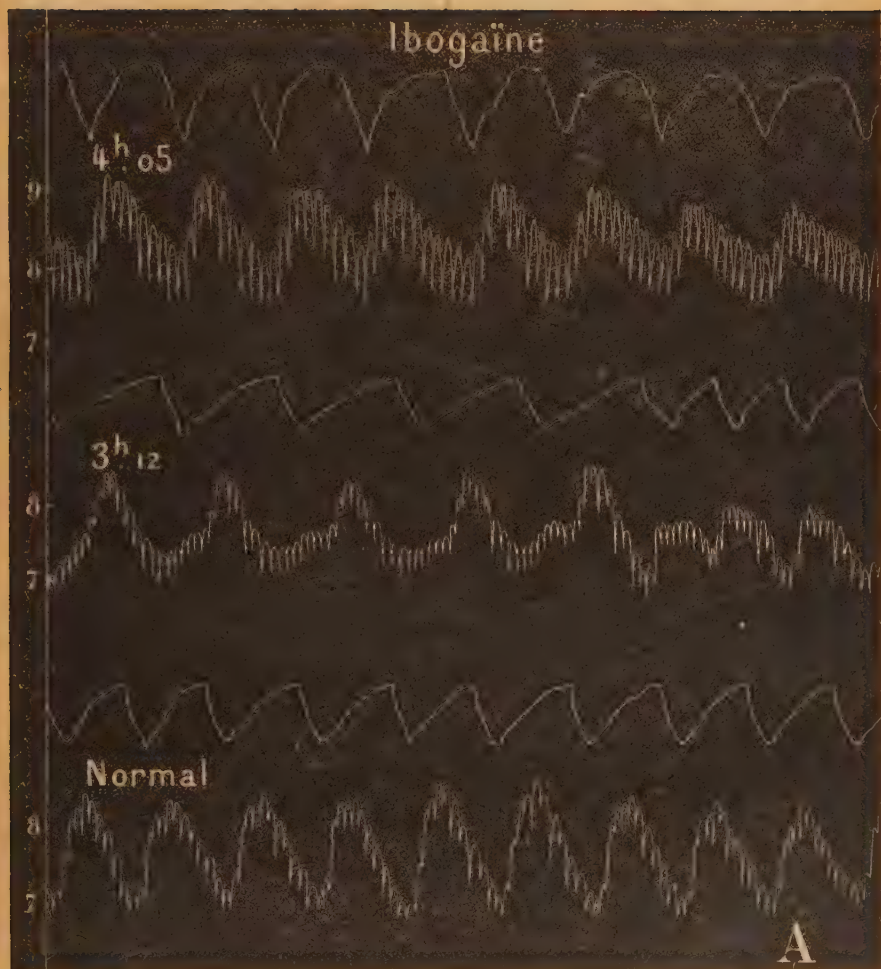


Fig. 12. —

EXPÉRIENCE VII. — Action d'une dose faible d'ibogaïne sur la circulation et la respiration.

période d'excitabilité nerveuse que présentent ces animaux.

On voit, à la suite des injections répétées, se produire nettement et progressivement du ralentissement des contractions cardiaques, et une augmentation de leur énergie qui se traduit par une exagération des pulsations marquée par le kymographion. Ces pulsations peuvent atteindre trois fois l'amplitude normale. En même temps on constate une baisse de la pression sanguine qui n'est pas très importante, mais qui se maintient pendant longtemps.

Si l'on injecte d'emblée une dose de 0 gr. 005 à 0 gr. 010 d'ibogaïne, même d'une façon très lente, on voit immédiatement après, ou même à la fin de l'injection se produire une baisse très nette de la tension sanguine, avec accélération passagère des contractions cardiaques. La pression ne remonte ensuite que progressivement, et ce n'est qu'un certain temps après que l'on peut voir se produire le ralentissement et l'augmentation d'énergie signalés plus haut.

EXPÉRIENCE VIII

Dose moyenne (Fig. 13).

Chien berger, 14 kilogs.

Normal: respiration petite, chien profondément chloralosé; pas de retentissement respiratoire, 114 pulsations. — Pression: 13,6 — 15.

3 h. 03. — 1^{re} INJECTION: 100 cmc. = 0 gr. 10.

Légère baisse de pression avec oscillations; 10,6 — 11,8; 140 pulsations, puis ralentissement = 100 pulsations. Pression: 10 — 12,4

Augmentation d'énergie des pulsations. Respiration accélérée, dyspnée, tremblements.

3 h. 12. — Mêmes phénomènes, augmentation plus considérable de l'énergie cardiaque et du ralentissement.

3 h. 18. — 2^e INJECTION : 100 cmc. = 0 gr. 10.

Baisse de pression sanguine. Minimum 8 — 9,6. Période d'accélération moins intense que la première fois. Ralentissement successif plus prononcé qu'après la première injection : 80 pulsations, 8,6 — 10,6 de pression. De nouveau, dyspnée intense, convulsions, tremblements.

3 h. 26. — 86 pulsations. Pression : 8,4 — 12,6. La respiration se ralentit un peu. Depuis la deuxième injection on voit progressivement se manifester d'une façon très nette l'augmentation d'énergie des battements cardiaques.

3 h. 34. — Ralentissement un peu plus prononcé : 74. Augmentation d'amplitude. Pression : 8,6 — 12,6. Respiration toujours convulsive. Tremblements.

3 h. 41. — Mêmes phénomènes. Période de calme.

3 h. 44. — 3^e INJECTION : 100 cmc. = 0,10.

Chute de pression. Pas d'accélération; 80 pulsations, pression : 7,2 — 10,2. Les convulsions et tremblements qui n'avaient pas cessé entre la 2^e et la 3^e injection se calment. A la suite de cette injection on voit apparaître des systoles avortées survenant par groupes et encadrées par de grandes systoles complètes. Tendance à la contracture myocardique. 80 pulsations. Pression : 6,4 — 10,2.

3 h. 53. — Mêmes phénomènes. Tendance à la régularisation.

4 h. 04. — Mêmes phénomènes. Les phénomènes convulsifs tendent à revenir. Les battements cardiaques sont encore augmentés comme intensité.

4 h. 17. — Ralentissement : 63. Augmentation énorme d'intensité. Pression : 7,6 — 12.

4 h. 19. — 4^e INJECTION : 100 cmc. = 0,10.

La pression de 8 — 12,2 tombe à 6 — 10. Diminution de l'intensité des contractions cardiaques. Irrégularités.

4 h. 25. — Ralentissement : 56. Pression : 6,6 — 10,4.

4 h. 38. — 5^e INJECTION : 100 cmc. = 0 gr. 10.

Apparition des irrégularités. Forte baisse de tension sanguine qui ne se relève plus : Pression : 3,8 — 6,8; 68 pulsations.

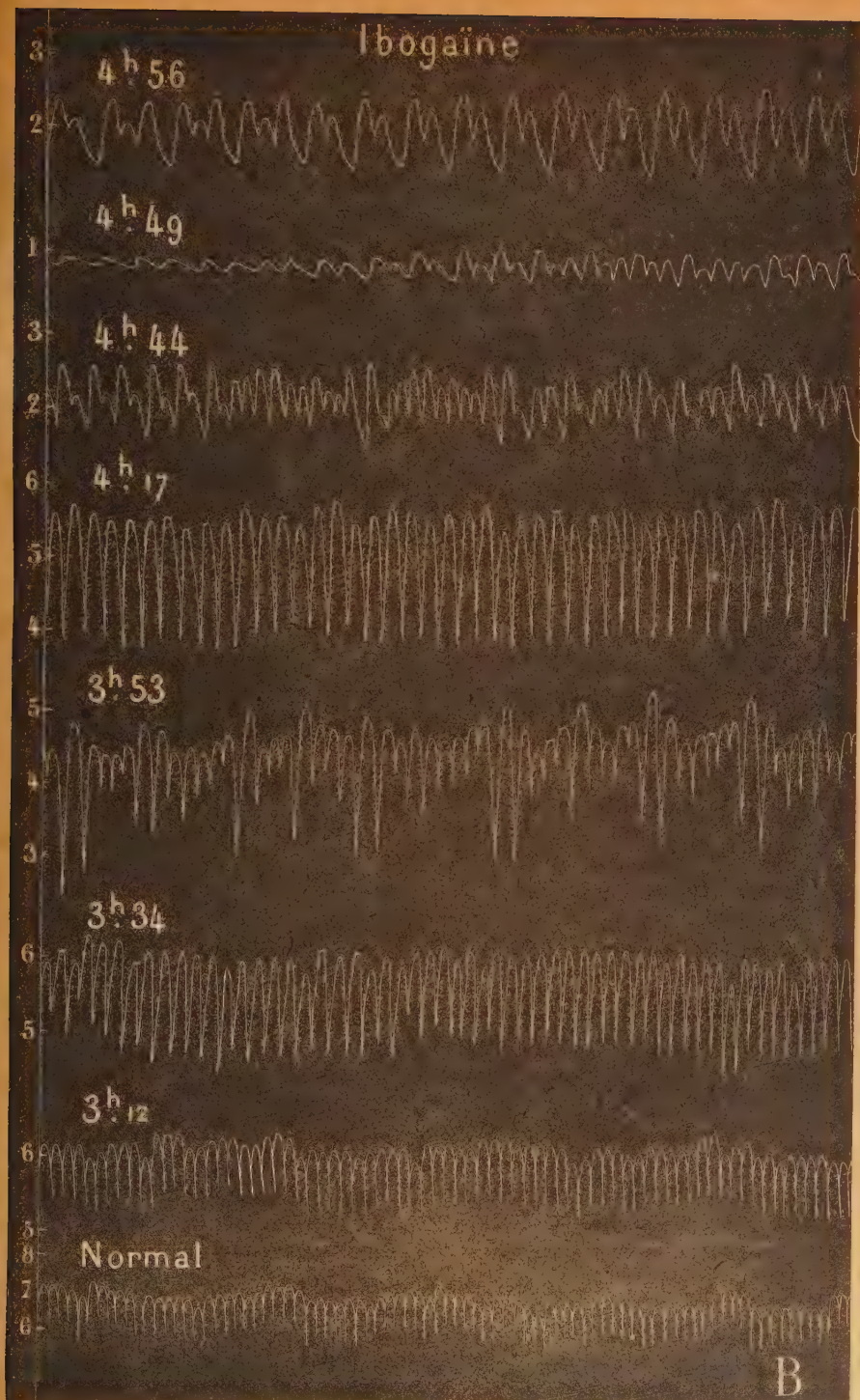
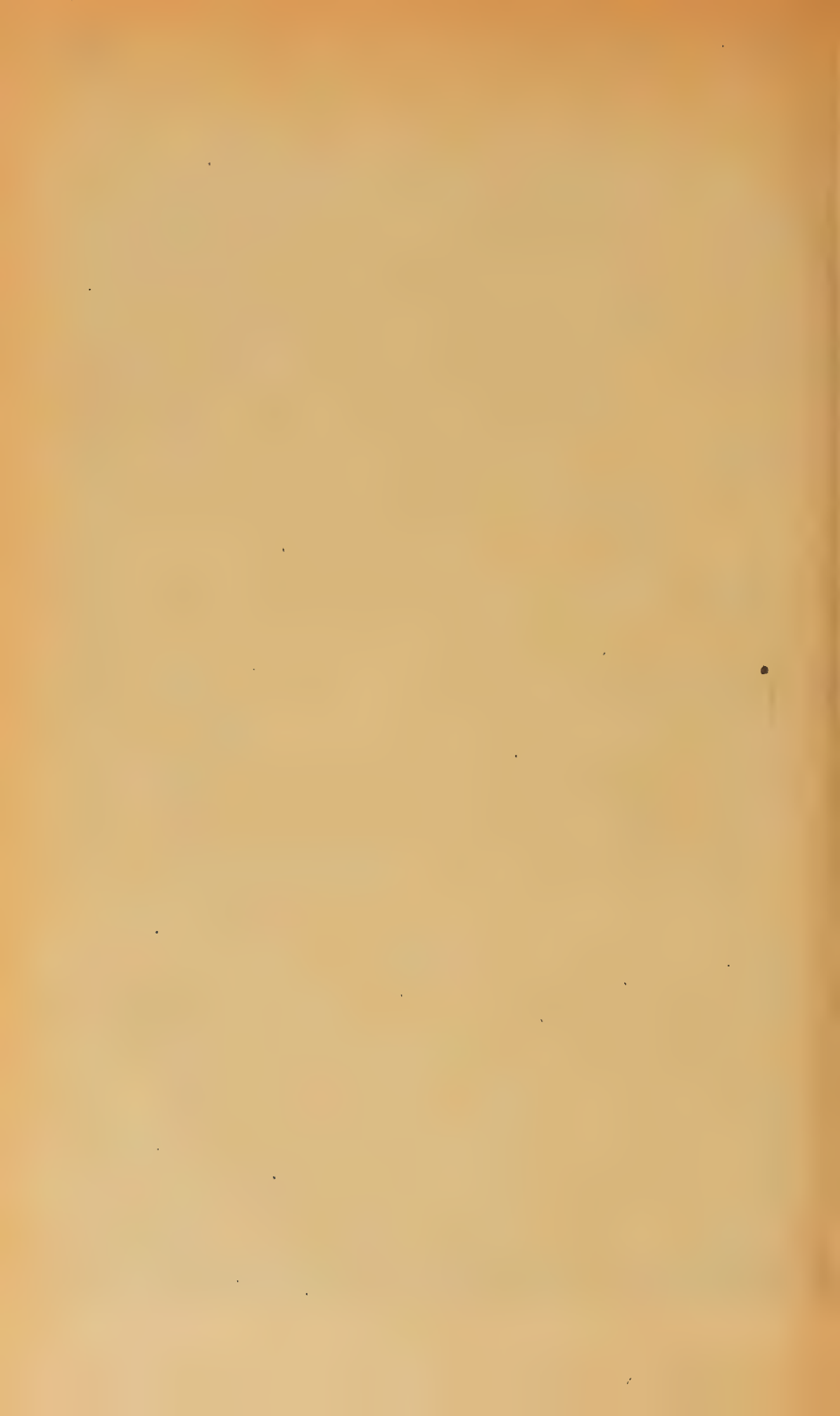


Fig. 13.

EXPÉRIENCE VIII. - Influence d'une dose moyenne d'ibogaïne sur la circulation.



4 h. 44. — Les irrégularités continuent. Une systole avortée entre 2 grandes systoles. Pression : 3 — 5,4 ; 60 pulsations. Ralentissement des mouvements respiratoires qui s'espacent de plus en plus.

4 h. 48. — Les irrégularités s'accompagnent depuis le dernier tracé d'une diminution d'intensité notable. Progressivement la pression tombe à 1,6. Les pulsations cardiaques tombent à 22 par minute et ne sont plus marquées que par une ligne sinueuse. Respiration arrêtée.

4 h. 49. — On voit se produire quelques faibles mouvements respiratoires, en même temps que les battements cardiaques reprennent d'intensité.

4 h. 57. — Progressivement la pression est remontée à 3 — 5,4. Le pouls est à 46 pulsations à la minute. Il présente nettement des systoles avortées, encadrées entre 2 systoles complètes.

4 h. 58. — L'animal présente 54 pulsations. L'intensité de ses pulsations est revenue considérable.

La tension sanguine remonte : 4 — 6,2. La respiration tend à reprendre son rythme normal.

En présence de ces phénomènes, l'expérience n'est pas plus longtemps continuée. L'animal est mort trois jours après l'opération, en présentant des phénomènes d'abrutissement et de parésie musculaire. Il refusait toute nourriture.

AUTOPSIE. — Lésions analogues à celles constatées dans les autres expériences.

Si l'on injecte *successivement des doses un peu considérables* de chlorhydrate d'ibogaïne de façon à arriver rapidement à l'apparition des phénomènes toxiques, on voit se produire avec beaucoup moins d'intensité les phénomènes de ralentissement et d'augmentation de l'énergie des contractions cardiaques signalés plus haut. Au contraire, on constate d'une façon plus nette l'accélération et la chute de la pression sanguine. A partir d'une certaine dose assez variable suivant

les animaux, la pression sanguine ne remonte plus. C'est à cette période que l'on voit apparaître les irrégularités cardiaques. Elles se font sentir immédiatement après l'injection ; si la dose n'a pas été trop considérable, elles ne sont que passagères, dans le cas contraire, elles persistent jusqu'à la mort de l'animal. Ces irrégularités consistent surtout en systoles avortées, intercalées entre des systoles normales. En même temps le muscle cardiaque manifeste de la tendance à la contracture, les systoles sont incomplètes, le ventricule ne se vide que partiellement, et il se produit progressivement un abaissement de plus en plus considérable de la tension sanguine ; cet abaissement est à la fois sous la dépendance du mauvais fonctionnement du muscle cardiaque et de la paralysie des vaso-moteurs, amenant une vaso-dilatation intense, surtout sensible du côté des organes abdominaux. Au fur et à mesure du progrès de la paralysie, les contractions cardiaques deviennent de plus en plus faibles, et l'arrêt du cœur se produit quelques minutes après l'arrêt des mouvements respiratoires avec une pression de 1 à 2 centimètres de mercure.

Si l'on injecte d'emblée *une dose toxique mortelle* à un animal, même en prenant toutes les précautions pour que le cœur ne soit pas brusquement soumis à l'influence d'une trop grande quantité de chlorhydrate d'ibogaïne, on voit immédiatement ces phénomènes d'irrégularité et de

contracture se produire ; la pression sanguine baisse brusquement et la mort se produit dans l'espace de quelques minutes.

Il est à remarquer que le rythme des contractions cardiaques n'est que très peu influencé à la période toxique, et qu'il ne se produit pas de pauses systoliques ou diastoliques, mais seulement des irrégularités dans la manière dont se contracte le muscle cardiaque.

EXPÉRIENCE IX

Dose forte (Fig. 14, 15 et 16)

Chien boule-dogue, 10 kilogr.

Chloralosé. — Injection par la saphène du chlorhydrate d'ibogaïne en solution à 0,20%.

Pression fémorale au kymographion de Ludwig. Respiration avec le pneumographe de Paul Bert. Vitesse du cylindre 0^m,002 par seconde.

Normal: 96 pulsations. Pression: 14-19,6 de mercure.

2 h. 30. — 1^{re} INJECTION de 0 gr. 10 d'ibogaïne en solution dans 100 cmc. de sérum.

A la fin de l'injection poussée lentement, on voit la pression baisser rapidement: 12,8-15,2.

Le nombre des contractions cardiaques augmente de nombre: 124 et diminue d'intensité. En même temps, la respiration qui était assez ample diminue d'intensité et de nombre: 6. Les oscillations de la pression sanguine, dues à la respiration, s'effacent assez rapidement. Quatre minutes après l'injection, on voit l'intensité des battements cardiaques s'accroître de nouveau.

Le nombre des pulsations a diminué et est presque redevenu normal: 92. La tension sanguine demeure stationnaire 12,6-14,4.

La respiration est spasmodique, un peu plus ample: 6.

2 h. 39. — Le nombre des pulsations cardiaques est diminué: 81. Leur amplitude s'est encore accrue. La tension sanguine est plus

forte : 13,6-17,4. La respiration est toujours spasmodique, irrégulière : 6.

2 h. 53. — L'amplitude des pulsations cardiaques a diminué ; le nombre a augmenté : 110. La tension sanguine se rapproche de la normale 15,4-18. La respiration est devenue très ample, toujours spasmodique : 10. Cependant la respiration n'influence pas comme à l'état normal, les variations de la pression sanguine.

L'animal est agité de tremblements convulsifs qui se voient nettement sur le tracé respiratoire. Ces tremblements sont constitués par des secousses toniques précipitées avec quelques rares arrêts, ne dépassant pas 3 à 4 secondes.

3 heures. — 2^e INJECTION. — 0 gr. 20 d'ibogaïne dans 100 cmc. de sérum.

Sous l'influence de cette injection on voit comme précédemment, mais avec une intensité plus grande, le nombre des battements cardiaques augmenter : 122. Leur amplitude diminue ; on constate une baisse rapide de la pression sanguine. Elle tombe à 8,6 puis présente rapidement une tendance à remonter : 9,4 — 10,8. Comme précédemment on voit se produire des troubles respiratoires assez marqués ; surtout vers la fin de l'injection : 10. En même temps on voit les tremblements cesser.

3 h. 6. — Le nombre des contractions cardiaques diminue et augmente légèrement d'intensité. La pression remonte, 11 — 12, 8.

Respiration : 7, plus ample et moins irrégulière.

3 h. 10. — La pression continue à remonter : 13 — 15. L'intensité et le nombre varient peu : 96. On voit se manifester quelques secousses toniques. Respirations : 9.

3 h. 16. — La pression est légèrement baissée : 12,6 — 14,4. L'intensité et le nombre restent constants. Les secousses toniques se montrent plus nombreuses.

3 h. 20. — 3^e INJECTION. — Pression initiale 14 — 16.

Nouvelle injection de 0 gr. 20 d'ibogaïne dans 100 cmc. de sérum.

La pression baisse rapidement jusqu'à 6, 8. Au moment où cette baisse de pression est arrivée à son maximum, c'est-à-dire environ une minute après la fin de l'injection on voit se produire des irrégularités qui se traduisent par la présence d'une systole avortée encadrée entre deux systoles complètes : 98 pulsations. La respiration a

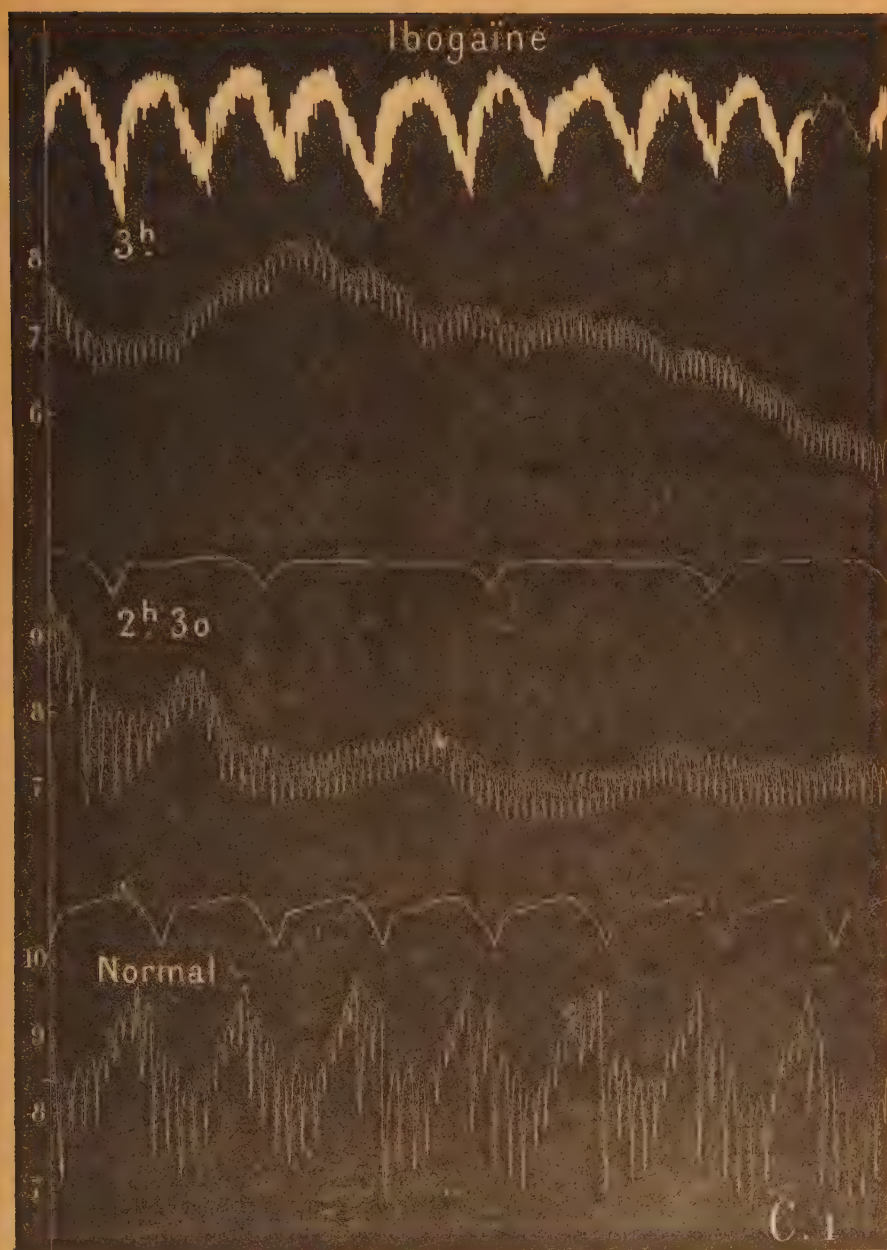


Fig. 14.

EXPÉRIENCE IX. — Action de doses successives d'ibogaïne sur la circulation et la respiration.

subi un moment d'arrêt à la fin de l'injection. Elle est spasmodique ; on note avec plus de fréquence des secousses toniques.

3 h. 30. — Les irrégularités cardiaques persistent toujours, cependant moins nombreuses. Le nombre des contractions cardiaques est légèrement diminué : 82 ; l'amplitude est au contraire augmentée ; la tension sanguine remonte légèrement 8,4 — 11, 8. Respiration : 9.

3 h. 44. — Le ralentissement des battements cardiaques s'accroît : 70. Leur intensité est encore légèrement accrue. La régularisation continue à s'effectuer et les faux-pas du cœur deviennent rares.

La pression sanguine reste stationnaire. Respiration : 9.

3 h. 47. — 4^e INJECTION : Nouvelle injection de 0 gr. 20 d'ibogaïne dans 100 cmc. de sérum.

Pression initiale 8,6 — 10,8.

Elle baisse rapidement jusqu'à 3 ; en même temps on voit apparaître comme après la dernière injection, des systoles avortées, encadrées entre deux grandes systoles complètes. Puis, environ 20 secondes après l'injection, on voit survenir une période passagère où les battements cardiaques sont de nouveau réguliers, mais fortement affaiblis. A ce moment, la pression est à 2,8 — 3,8. Le nombre des battements cardiaques est de 72. La respiration s'affaiblit progressivement et devient presque uniquement abdominale.

Immédiatement après l'injection on voit se produire un arrêt presque total des mouvements respiratoires.

3 h. 52. — Les irrégularités persistent ; il y a très nettement du pouls bigeminé ; la tension sanguine est toujours très basse : 2,8 — 4,8.

5^e INJECTION : 0 gr. 20 d'ibogaïne dans 100 cmc. de sérum.

On n'obtient qu'une légère baisse de tension sanguine ; les irrégularités s'accroissent ; l'intensité des battements cardiaques diminue progressivement ; ceux-ci se ralentissent, et l'animal meurt cinq minutes après l'injection.

La respiration s'est arrêtée environ trois minutes avant l'arrêt définitif du cœur.

Autopsie. — A l'autopsie on constate que le cœur est en diastole, légèrement excitable avec de for-

tes excitations électriques (bobine Chardin, tout courant, fil fin). Les excitations restent localisées et ne se propagent que dans un rayon très limité.

Les oreillettes sont beaucoup plus excitables que les ventricules.

Les poumons sont asphyxiques.

Presque tous les organes abdominaux sont fortement congestionnés : foie, rate, reins en particulier.

Les enveloppes du cerveau et de la moelle sont également congestionnées.

On a noté ni hémorragies dans les cavités ventriculaires, ni pétéchie hémorragique dans l'intérieur de la substance nerveuse.

Les muscles sont encore excitables électriquement.

En résumé nous pouvons conclure que le chlorhydrate d'ibogaïne agit sur l'appareil circulatoire en provoquant à doses faibles et à doses moyennes un ralentissement des contractions cardiaques avec augmentation de leur énergie, avec légère baisse de la tension sanguine. A doses toxiques au contraire cette action toni-cardiaque ne se produit pas ou se produit peu ; on constate rapidement une action contracturante sur le myocarde, de la baisse de la tension sanguine et l'arrêt du cœur en diastole.

Quel est le mécanisme intime de l'action de l'ibogaïne sur la circulation ? Agit-elle uniquement sur le système nerveux central, agit-elle au contraire uniquement sur le cœur lui-même, myo-

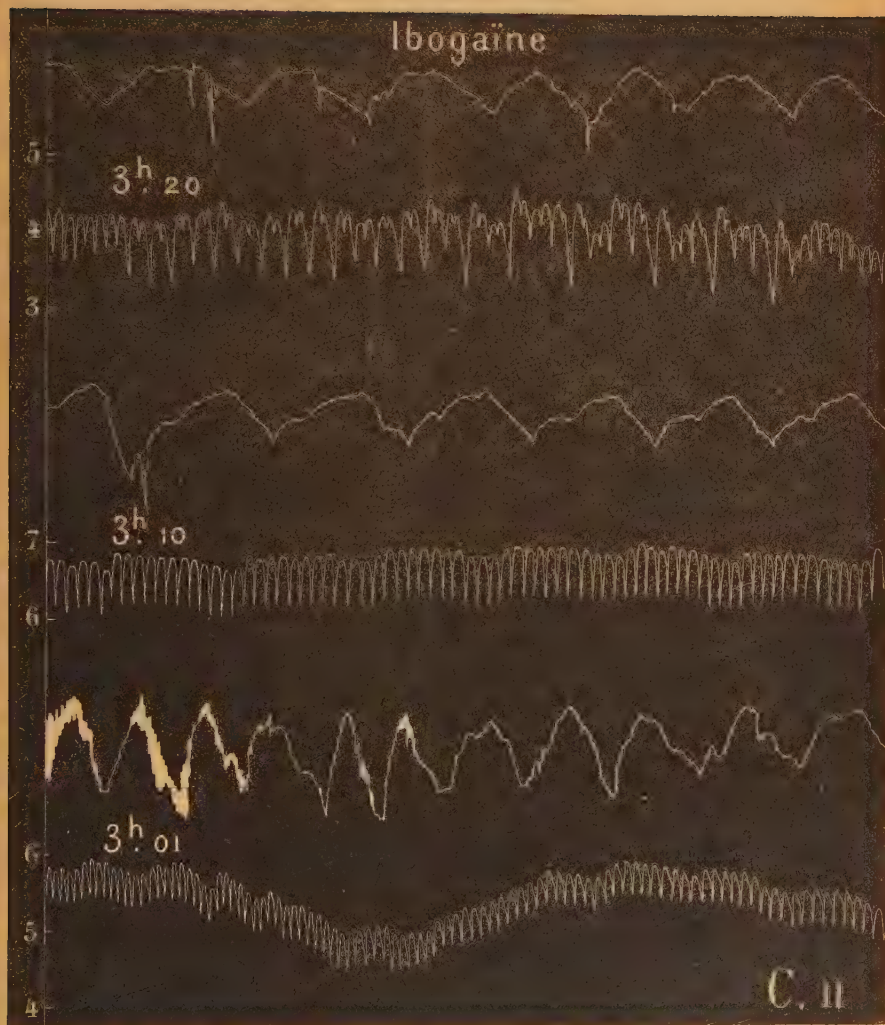
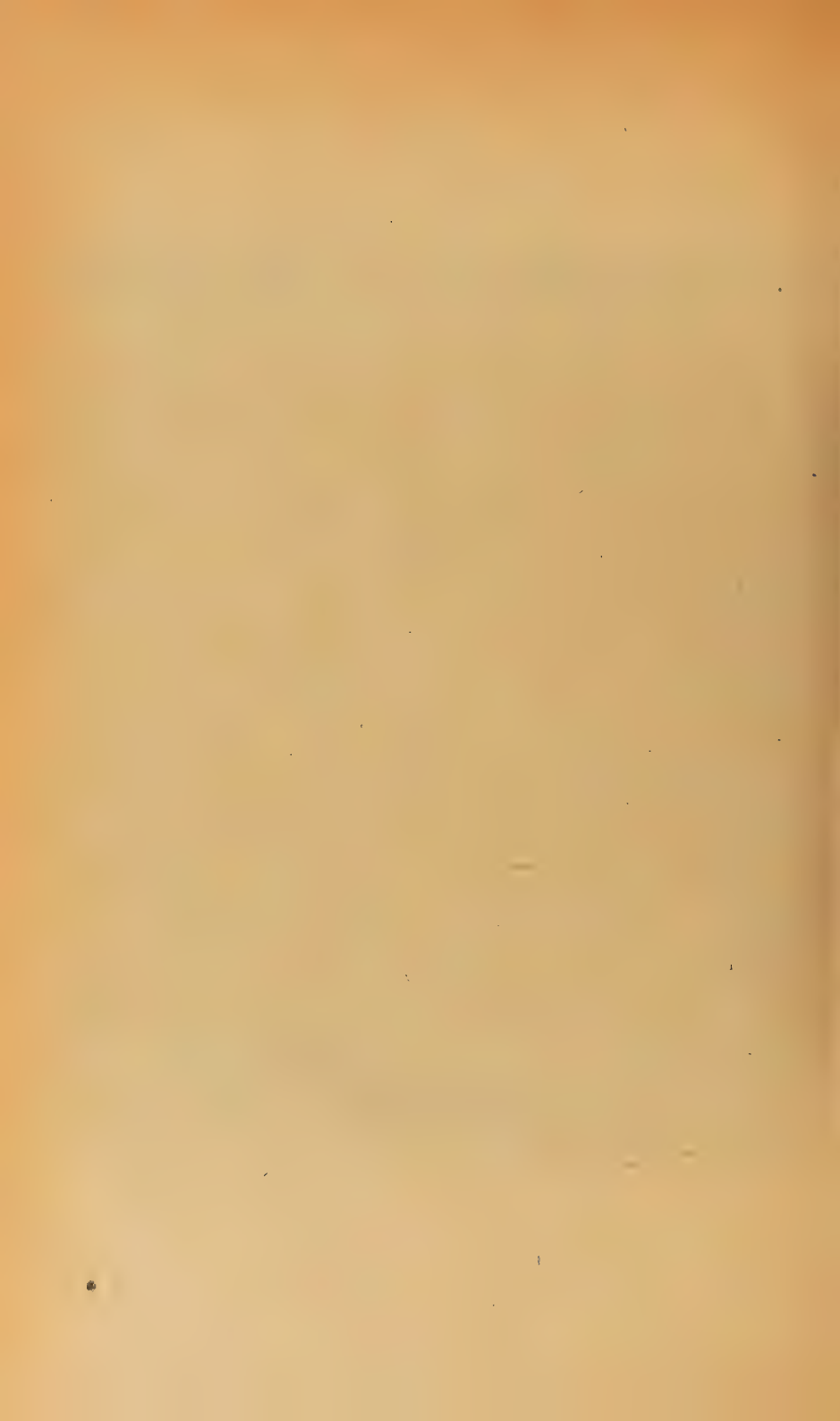


Fig. 15. — Expérience IX (Suite)

Action de doses successives d'ibogaïne sur la circulation et la respiration



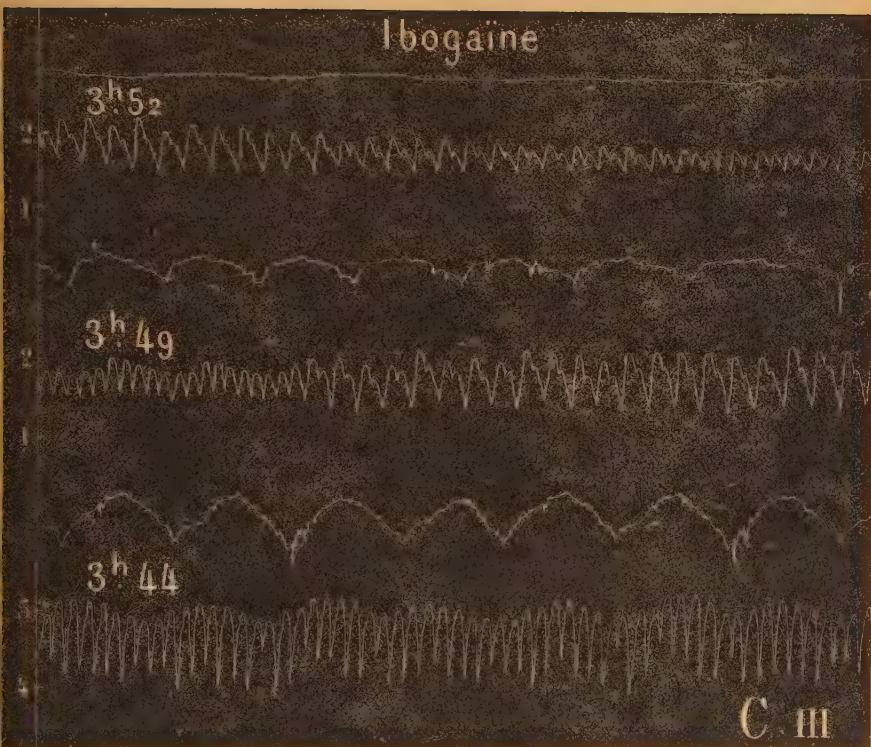


Fig. 16. — Expérience IX (Suite et fin)
Action de doses successives d'ibogaïne sur la circulation et la respiration

carde et appareil d'innervation intrinsèque? Il est assez difficile de le préciser à l'heure actuelle.

L'expérience faite sur la grenouille dont on a sectionné la moelle au-dessous du bulbe, montre que les centres nerveux supérieurs ne jouent qu'un rôle accessoire, tout au moins dans la production de ces phénomènes. D'autre part l'action nulle de l'ibogaïne sur la substance musculaire elle-même n'est rien moins que prouvée, étant donné les résultats expérimentaux que nous avons obtenus. Un seul fait est acquis, c'est la diminution progressive, puis la perte de l'excitabilité nerveuse du pneumogastrique avec des doses non toxiques mortelles de chlorhydrate d'ibogaïne.

Nous avons l'intention de reprendre cette année ces diverses expériences et de les compléter par l'étude de l'ibogaïne sur le cœur de la tortue séparé de ses connexions nerveuses, au moyen de l'appareil de François Franck; mais déjà nous sommes intimement persuadés que nous nous trouvons en face d'un mécanisme complexe où il faut faire intervenir à la fois l'action de l'ibogaïne sur le système nerveux central, sur le système nerveux périphérique, les ganglions intracardiaques, et peut-être même une action élective sur le muscle cardiaque lui-même.

EXPÉRIENCE X (fig. 17)

Chien berger 15 kilogs, chloralosé. Avant l'expérience on pratique la trachéotomie et on fait la respiration artificielle. Les deux pneumogastriques sont préparés, et on pose sur chacun d'eux des

fil, de façon à pouvoir faire rapidement l'excitation du bout périphérique et du bout central. On prend la pression au moyen d'une canule disposée sur la fémorale. L'injection du chlorhydrate d'ibogaïne est faite par la saphène au moyen d'un appareil à pression constante. Le chlorhydrate est mis en solution dans du sérum physiologique. Titre de la solution — 1/100.

3 h. 12. — On injecte en une seule fois 5 cmc. de la solution, soit 0 gr. 10 de chlorhydrate d'ibogaïne. A la suite de cette injection la pression qui à l'état normal était de 12 - 14,2 baisse légèrement et tombe à 10. En même temps on constate de l'accélération des battements cardiaques qui diminuent d'amplitude.

3 h. 30. — La pression est remontée à la normale. Le nombre des contractions cardiaques est revenu à peu près à l'état normal; mais on voit se produire périodiquement une chute de pression suivie d'une réascension brusque qui est l'indice d'une action locale de l'ibogaïne sur le cœur. Dans ce cas en effet la dose d'ibogaïne injectée d'emblée a été considérable.

3 h. 36. On pratique à ce moment la section du pneumo-gastrique. Il ne se produit pas à la suite de cette section les phénomènes habituels. On note seulement à la suite de la section du pneumo-gastrique gauche une légère augmentation de la tension sanguine et une légère accélération des battements cardiaques. Les faux-pas du cœur cessent. A la suite de la section du pneumo-gastrique droit, on voit se produire une légère baisse, très fugace, de la tension sanguine avec accélération du cœur. Les battements cardiaques diminuent légèrement d'intensité et augmentent de nombre, environ un tiers.

3 h. 40. — On pratique l'excitation des pneumo-gastriques avec la bobine Chardin (fil fin) et on donne tout le courant.

L'excitation ne provoque aucun phénomène sur le bout central du pneumo-gastrique gauche. A la suite de l'excitation du bout périphérique de ce même pneumo-gastrique, on voit se produire une légère baisse de la tension sanguine sans ralentissement des battements cardiaques. La pression revient presque immédiatement à ce qu'elle était précédemment.

L'excitation du bout central du pneumogastrique droit ne provoque également aucun phénomène appréciable. L'excitation du bout périphérique de ce même pneumogastrique droit provoque une

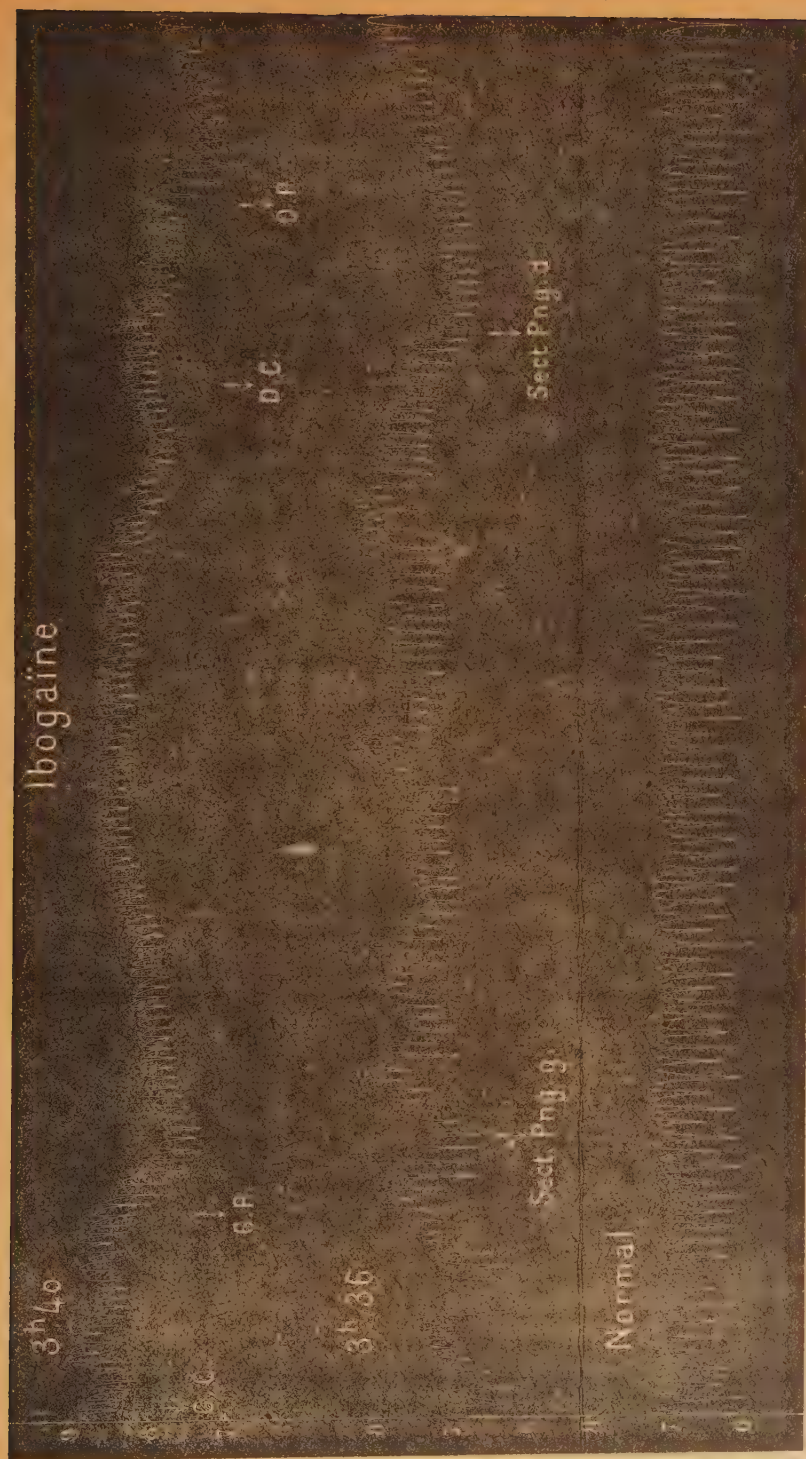


Fig. 17. — Expérience X
Influence de l'Ibogaine sur l'excitabilité du pneumogastrique

légère chute de la tension sanguine avec un ralentissement portant sur les 3 ou 4 pulsations qui suivent l'excitation.

La tension sanguine se relève presque immédiatement, et les battements cardiaques reprennent le rythme qu'ils possédaient avant l'excitation des pneumogastriques.

4 heures. — On voit apparaître les premiers tremblements. Les phénomènes d'accélération cardiaque se font également sentir un peu plus.

4 h. 06. — Nouvelle excitation des pneumogastriques. Le gauche ne répond pas. Le droit donne une légère baisse de la tension sanguine à l'excitation du bout central et du bout périphérique. Comme précédemment on voit se produire un léger ralentissement à l'excitation du bout périphérique.

4 h. 15. — 2^e injection de 0 gr. 10 de chlorhydrate d'ibogaïne. La pression qui oscillait entre 16 et 18 s'abaisse considérablement : 10-10,8. En même temps on voit apparaître des phénomènes d'arythmie cardiaque, caractérisés par des faux-pas du cœur, amenant des baisses brusques de la tension sanguine, des systoles avortées, et des indices de contracture myocardique.

4 h. 24. — Les battements cardiaques se sont régularisés. La tension sanguine est remontée à 15-16,8. Le nombre des contractions cardiaques s'est accru d'environ le double de ce qu'il était au commencement de l'expérience. A ce moment on pratique successivement l'excitation du bout central et du bout périphérique des deux vagues sans aucun résultat. Le gauche est même complètement paralysé.

4 h. 35. — On pratique à nouveau ces mêmes excitations ; le résultat est toujours négatif.

4 h. 55. — Voulant sacrifier l'animal on fait une injection massive et lente de 0 gr. 20 de chlorhydrate d'ibogaïne. On voit se manifester alors une chute progressive de la tension sanguine, puis des phénomènes d'irrégularité analogues à ceux précédemment décrits, mais plus intenses. La pression sanguine baisse graduellement ; elle atteint 0^m.01 quatre minutes après l'injection. Les battements cardiaques se ralentissent, deviennent irréguliers. On voit apparaître quelques intermittences, et l'animal meurt brusquement à 5 h. 03. Le cœur est en diastole, inexcitable.

Appareil respiratoire.

Les modifications respiratoires qui surviennent à la suite de l'emploi de l'ibogaïne, sont assez variables suivant les doses injectées. On voit, si la dose est faible, se produire l'accélération passagère des mouvements respiratoires coïncidant avec la période d'accélération cardiaque. Si la dose injectée est un peu considérable, même lorsqu'elle est injectée très lentement, on constate un ralentissement marqué des mouvements respiratoires, avec diminution considérable de l'amplitude. Quelquefois même, si les doses sont très fortes, on voit survenir un arrêt plus ou moins long. Ce ralentissement se produit avec beaucoup plus d'intensité à la suite de la première injection qu'à la suite des injections suivantes. Lorsqu'on opère avec des doses progressivement croissantes, on assiste à l'évolution des phénomènes suivants : la respiration ralentie et diminuée à la suite de la première injection se rétablit progressivement et peut devenir même plus profonde qu'à l'état normal. Lorsque la dose injectée est suffisante, on voit se produire des secousses spasmodiques et des tremblements qui deviennent bientôt continus mais n'influencent pas d'une façon sensible les mouvements respiratoires, comme on peut le remarquer (fig. 14 p. 91). Elle change cependant de type et devient spasmodique.

Avec des doses progressivement croissantes les tremblements disparaissent, la respiration reste légè-

rement spasmodique ; elle est toujours régulière et n'est modifiée que par les secousses cloniques qui se font sentir d'une façon intermittente. Au fur et à mesure des progrès de l'intoxication, on voit l'amplitude des mouvements respiratoires diminuer également ; la respiration devient surtout abdominale, la contraction des muscles thoraciques est incomplète, difficile et s'effectue par secousses en plusieurs temps. Finalement la respiration devient de plus en plus superficielle, et elle s'arrête, le cœur continuant encore à battre.

Nous remarquerons que dans aucun cas on ne voit se produire de véritables phénomènes de dyspnée ; la respiration reste toujours régulière ; elle n'est pas troublée dans son rythme, mais seulement entravée parfois par les convulsions de l'animal, et finalement modifiée et arrêtée par la paralysie progressive des muscles thoraciques et abdominaux.

Action sur les systèmes nerveux et musculaire

Système Nerveux. — D'après les diverses expériences que nous avons rapportées en détail, on a pu se rendre compte facilement de l'action intense et pour ainsi dire prédominante exercée par le chlorhydrate d'ibogaïne sur le système nerveux.

Les expériences classiques que l'on peut faire sur la grenouille, jointes aux expériences sur les animaux à sang chaud, nous conduisent à affirmer que le chlorhydrate d'ibogaïne n'agit que d'une façon

tout à fait insignifiante sur le système nerveux périphérique, et que son action se fait surtout sentir sur le système nerveux central.

En bloc, cette action sur le système nerveux central peut se résumer en une première période d'exagération de l'excitabilité du cerveau, du cervelet, de la moelle, aboutissant à la production de phénomènes convulsifs ; puis à cette phase d'excitation succède une période de dépression nerveuse intense à laquelle fait bientôt suite de la paralysie amenant rapidement la mort.

La période d'excitation est le résultat de l'action de l'ibogaïne sur le système nerveux central tout entier. Le cerveau, le cervelet, le bulbe et la moelle sont tous hyperexcitables à cette période, et les divers phénomènes observés dans les intoxications expérimentales montrent qu'il est nécessaire de faire la part de chacun d'eux. Les hallucinations sensorielles et psychiques, les troubles visuels, les phénomènes d'ivresse, ne peuvent être mis que sur le compte d'une excitation des centres cérébraux. Les tremblements, les phénomènes d'incoordination motrice relèvent plus spécialement du cervelet. Les convulsions tonico-cloniques à prédominance tonique, sont d'origine purement bulbo-médullaire.

A cette période d'hyperexcitabilité fait suite une période de dépression et de paralysie. Cette paralysie est d'abord médullaire, et elle se produit par une paralysie périphérique ascendante, aussi bien motrice que sensitive. Cette paralysie médullaire

se complique, au bout d'un certain temps, de paralysie bulbaire qui amène rapidement la mort de l'animal par suite de la paralysie des mouvements respiratoires. Jusqu'à la fin de l'intoxication, on constate la persistance de la conscience et des réflexes encéphaliques, ce qui indique la non paralysie des hémisphères centraux.

Les diverses expériences classiques que Claude Bernard a instituées pour rechercher l'action pharmacodynamique de la strychnine sur le système nerveux de la grenouille, répétées avec le chlorhydrate d'ibogaïne, nous ont donné des résultats tout à fait analogues, qui nous permettent de conclure que cette substance, comme la strychnine, n'exerce aucune action sur les nerfs périphériques ou les muscles.

Action anesthésique. Mis en contact avec une muqueuse, le chlorhydrate d'ibogaïne possède une action anesthésique locale incontestable, mais beaucoup moins intense que celle de la cocaïne.

En injection hypodermique, on observe constamment chez les animaux une diminution ou abolition de la sensibilité au lieu de l'injection.

Le chlorhydrate d'ibogaïne a été expérimenté sur l'homme avec une solution à 1 %; l'anesthésie locale ainsi obtenue peut durer 10 à 20 minutes, suivant les cas. Mais cette période d'anesthésie est précédée d'une période d'hyperesthésie marquée, et suivie d'une sensation légèrement dou-

loureuse à l'endroit de la piqure, quand la sensibilité reparaît.

Appliquée directement sur un nerf moteur ou un nerf mixte, l'ibogaïne lui supprime ses propriétés conductrices pendant un certain temps, mais la section physiologique de François Franck ne se fait qu'avec des doses très considérables et d'une façon beaucoup moins nette qu'avec la cocaïne.

M. SCRINI, chef de clinique d'ophtalmologie à l'Hôtel-Dieu, a étudié l'action du chlorhydrate d'ibogaïne sur l'œil.

L'instillation de quelques gouttes d'une solution de chlorhydrate à 1 % chez le chien ou le lapin a provoqué une diminution très nette de la sensibilité cornéenne. Le diamètre de la pupille n'est pas modifié; on constate en même temps une congestion assez intense des vaisseaux de la conjonctive.

Il faut pour provoquer l'anesthésie complète de la muqueuse, employer quelques gouttes d'une solution à 1/60, et dans ce cas on voit se produire des phénomènes d'irritation de la conjonctive.

Chez l'homme, l'ibogaïne n'a été que peu employée en raison de ces faits. L'instillation est du reste un peu douloureuse, et on a une sensation caustique pénible, qui persiste pendant une à deux minutes.

Action sur la Contractibilité Musculaire. Nous avons fait un certain nombre d'expériences chez

des grenouilles ayant reçu de l'ibogaïne à doses fortes ou à doses toxiques pour étudier l'action de cette substance sur la contractilité musculaire et le travail des muscles.

Nous n'avons pu, dans aucun cas, constater des modifications dans la contraction musculaire elle-même, soit par excitation directe, soit par excitation réflexe.

On observe simplement une diminution plus rapide de l'excitabilité musculaire, lorsqu'on a employé des doses fortes d'ibogaïne. Si l'on pratique des excitations par l'intermédiaire des nerfs à la période d'excitation du système nerveux central, on voit se produire une augmentation de l'excitabilité musculaire, mais ce phénomène est peu durable; il cesse immédiatement avec l'établissement de la période de paralysie, et la courbe de contraction redevient normale. Le nerf perd son excitabilité presque en même temps que la grenouille est paralysée; le muscle, au contraire, cesse d'être excitable un certain temps après.

Appliqué localement sur le muscle en solution à 1 %, le chlorhydrate d'ibogaïne amène lentement du raccourcissement; les contractions provoquées se produisent avec à peu près la même intensité, mais s'inscrivent suivant une ligne légèrement ascendante.

Si la solution est plus concentrée, on assiste alors à un raccourcissement beaucoup plus rapide, le muscle devient complètement rigide et presque

inexcitable comme le muscle caféiné. Au bout de quelques minutes la perte de l'excitabilité est complète.

Les solutions étant complètement neutres, il faut attribuer très probablement ces phénomènes à une action chimique par l'ibogaïne sur le muscle, qui agit en lui faisant perdre ses propriétés vitales. Elles ne reviennent que fort difficilement à la suite d'un lavage prolongé avec une solution de sérum physiologique.

Action sur les échanges nutritifs

Comme on peut le voir d'après les tableaux suivants, le chlorhydrate d'ibogaïne à petites doses, chez les animaux soumis à un régime alimentaire largement suffisant pour subvenir aux besoins de leur organisme, amène une augmentation de leurs oxydations intimes ; celles-ci se traduisent objectivement par une augmentation dans l'urine de l'azote de l'urée, de l'azote de l'acide urique, du coefficient d'utilisation de l'azote, et enfin des phosphates.

Ces résultats concordent avec les quelques expériences que nous avons sur les échanges respiratoire de ces mêmes animaux dans les mêmes conditions, et qui sont actuellement poursuivies dans le laboratoire de M. le professeur Langlois.

On observe toujours une augmentation de l'absorption de l'oxygène et une augmentation de l'élimination de l'acide carbonique.

A doses plus considérables, on voit qu'il se produit une augmentation très nette de l'azote total mais avec une diminution du coefficient d'utilisation de l'azote ; on observe également une augmentation de la désintégration des albuminoïdes, mais une mauvaise utilisation de ces matériaux et leur destruction incomplète.

A doses encore plus fortes, il y a, au contraire, une véritable inhibition des échanges nutritifs, avec diminution de l'urée de l'azote total et abaissement du coefficient d'utilisation de l'azote.

On trouve, d'ailleurs, dans l'étude de la température la corroboration des faits énoncés plus haut : A petites doses la température s'élève faiblement, pour revenir à la normale quelque temps après.

Avec des fortes doses, on voit la température s'élever d'abord au-dessus de la normale, pour s'abaisser ensuite de plusieurs degrés au-dessous de la température initiale, et descendre graduellement jusqu'à la mort.

EXPÉRIENCE XII

Chien de 16 kilogr.

Injection sous-cutanée tous les jours de 0 gr. 02 de chlorhydrate d'ibogaïne.

Ration alimentaire : $\left\{ \begin{array}{l} \text{Viande de conserve} \dots 150 \\ \text{Pain sec} \dots \dots \dots 300 \\ \text{Eau} \dots \dots \dots 2000 \end{array} \right.$

Analyse des urines dans les 24 heures

DATE	Volume	Acide phosphorique	Urée	Azote total	Rapport de l'azote de l'urée à l'azote total	OBSERVATIONS
2 déc.	1500 ^{cc}	0,94	13,00	7,00	0,865	Normal
3	2000	0,40	13,96	6,62	0,981	»
4	1800	0,58	12,56	6,94	0,842	»
5	1700	0,70	10,80	6,28	0,799	»
6	1800	1,04	14,31	8,37	0,795	0,02 d'ibogaïne
7	2100	0,92	14,19	7,74	0,853	»
8	1600	0,99	15,85	8,43	0,883	»
9	2000	1,18	11,84	6,98	0,816	»
10	1300	0,68	11,88	6,69	0,825	» (Perte d'urine probable)
11	2000	0,94	17,80	9,30	0,890	»
12	1800	1,22	17,60	9,27	0,883	»
13	1600	0,99	19,38	9,92	0,912	»
14	2000	1,06	20,48	10,34	0,922	On cesse
15	1800	1,40	15,87	8,19	0,903	»
16	1750	1,73	20,12	11,13	0,841	»
17	1550	1,75	18,11	9,76	0,863	»

A cette date, l'animal a augmenté de 600 grammes.

EXPÉRIENCE XIII

Même chien : 16 kilogr. 600.

Influence d'une injection sous-cutanée de chlorhydrate d'ibogaïne de 0 gr. 05.

Volume	Acide phosphorique	Urée	Azote total	Rapport de l'azote de l'urée à l'azote total	OBSERVATIONS
1700	0,47	7,19	4,30	0,776	Normal
1960	0,86	13,42	7,29	0,857	»
1800	1,33	15,17	7,50	0,840	»
1950	0,68	9,63	5,92	0,753	Injection de 0 gr. 05 de chlorhydrate d'ibogaïne
1600	0,88	12,19	14,03	0,404	Rien
1500	0,49	12,24	14,05	0,405	»
1800	1,04	14,31	8,37	0,795	»
1800	0,47	10,80	6,28	0,799	»

Du côté des organes digestifs et des sécrétions nous n'avons noté aucun phénomène particulier. Ce n'est qu'à la suite de doses considérables d'ibogaïne que l'on peut voir survenir des vomissements chez le chien ; mais, étant donné la facilité avec laquelle les animaux vomissent, il ne faut pas attacher à ce fait une grande importance.

Ibogaïne amorphe.

Comme nous l'avons expliqué dans notre étude chimique, l'ibogaïne amorphe n'est pas un produit très défini.

Nous avons cependant voulu vérifier si les résultats physiologiques expérimentaux concordaient

avec cette hypothèse. Un certain nombre d'expériences ont été faites avec le sulfate d'ibogaïne amorphe sur des cobayes et sur des chiens.

Comme on pourra le voir par le tableau ci-après, qui résume quelques-unes de nos expériences sur les cobayes, il n'y a aucune constance dans la toxicité de ce produit, à cause probablement de son oxydation. Les phénomènes d'intoxication constatés se rapprochent dans une très notable mesure de ceux obtenus avec le chlorhydrate d'ibogaïne cristallisé chez ces mêmes animaux.

On note bien de l'hyperexcitabilité, des tremblements, de l'ivresse, de la paralysie du train postérieur; mais ces symptômes ne se montrent qu'à des doses plus fortes que pour l'ibogaïne cristallisée. Les convulsions sont également tonico-cloniques, à prédominance tonique, mais elles ne se manifestent que dans les cas où l'on a injecté des doses considérables d'ibogaïne amorphe (0 gr. 20 au kilog). Les phénomènes de paralysie partielle ou totale et d'anesthésie généralisée, ne se montrent également qu'avec de très fortes doses, et, dans presque tous les cas, la mort est tardive; elle se produit par le même mécanisme qu'avec l'ibogaïne cristallisée: c'est toujours la mort par asphyxie, et, à l'autopsie, on trouve des lésions identiques à celles qui ont été signalées plus haut.

Voulant contrôler si l'action sur le cœur et la circulation était analogue à celle de l'ibogaïne cris-

tallisée, nous avons pratiqué un certain nombre d'expériences chez le chien.

TEMPS D'APPARITION DES SYMPTOMES

APRÈS L'INJECTION D'IBOGAÏNE AMORPHE CHEZ LES COBAYES

POIDS	INJECTION	DOSE par kilog.	TREMBLEMENT	EXCITABILITÉ	IVRESSE Parésie du train postérieur	CONVULSIONS	PARALYSIE partielle ou complète	MORT
440	0 044	0 10	10'	15'	45'			
700	0 070	0 10	20'					
480	0 048	0 10	18'					
780	0 078	0 10	19'	22'	26'			21 h.
535	0 053	0 10	25'					
520	0 052	0 10	15'	15'				
530	0 058	0 11	9'	12'	25'			16 h.
500	0 055	0 11	20'	20'	30'			24 h.
370	0 044	0 12	22'					
450	0 054	0 12	5'	10'	15'			48 h.
350	0 045	0 13	4'	6'	26'			22 h.
520	0 072	0 14	5'	8'	24'			20 h.
380	0 057	0 15	10'	7'	22'			
600	0 090	0 15	14'	20'	18'	1 h.		
380	0 057	0 15	9'	11'	16'	25'	40'	48 h.
450	0 072	0 16	14'	14'				
455	0 077	0 17		5'	5'		10'	30'
415	0 074	0 18		8'	10'			48 h.
545	0 098	0 18		7'	9'		13'	23'
475	0 090	0 19			15'		22'	25'
380	0 072	0 19		12'	25'			
700	0 140	0 20	15'	10'	20'		24'	1 h. 1/2
480	0 096	0 20	5'		10'	15'	30'	2 h.
650	0 130	0 20	10'	30'	20'	25'	40'	1 h.
535	0 107	0 20	12'	8'	7'		30'	1 h.
450	0 090	0 20			5'	6'	20'	30'
640	0 128	0 20	5'		10'	12'	20'	25'

Nous avons pu constater que de faibles doses de sulfate d'ibogaïne amorphe en injections intra-veineuses ne provoquaient aucun phénomène appréciable.

ciable chez ces animaux. Tout au plus peut-on voir passagèrement une légère augmentation de la pression sanguine, accompagnée d'une légère accélération des battements cardiaques avec diminution de leur amplitude. Nous n'avons pu obtenir aucun des phénomènes de renforcement de l'énergie cardiaque que nous avons pu remarquer avec le chlorhydrate d'ibogaïne cristallisée. Il faut, pour avoir des résultats intéressants, arriver à des doses qui seraient nécessairement toxiques avec le chlorhydrate d'ibogaïne cristallisée.

Dans ces conditions, c'est-à-dire à la suite d'une injection de 0 gr. 02 à 0 gr. 03 par kilog. d'animal, on peut voir survenir, à la suite de l'injection, une baisse peu importante et passagère de la tension sanguine accompagnée d'une légère accélération et d'une diminution d'intensité des battements cardiaques. Puis, quelque temps après, on assiste à une période de ralentissement avec légère augmentation des contractions cardiaques, mais beaucoup moins importante qu'avec le chlorhydrate d'ibogaïne cristallisée. Les tremblements et les phénomènes convulsifs, produits par cette substance, surviennent à une époque beaucoup plus tardive et à la suite de doses considérables.

Si l'on augmente les doses injectées jusqu'à 0 gr. 05 et 0 gr. 06 par kilog. d'animal, on voit se produire des phénomènes analogues à ceux provoqués par les doses toxiques d'ibogaïne cristallisée, c'est-à-dire qu'après une période de ralentissement

et d'augmentation d'énergie des contractions cardiaques, on constate presque immédiatement la période d'arythmie, avec faux-pas du cœur, systole avortée, tendance à la contracture myo-cardique, etc.

A cette période d'arythmie fait suite une période de régularisation et les animaux meurent toujours tardivement dans les 2 à 3 jours qui suivent l'expérience, en présentant des phénomènes de parésie musculaire, d'abrutissement; ils se refusent obstinément à manger et maigrissent d'une façon exagérée.

Les lésions constatées à l'autopsie sont peu importantes; elles consistent surtout en phénomènes congestifs du côté du poumon; l'animal meurt d'ordinaire en état d'asphyxie. Le cœur est toujours en diastole, flasque, plein de sang. Les organes abdominaux sont fortement congestionnés, particulièrement le foie et les reins. La rate est molle, diffluente et gorgée de sang.

En résumé nous voyons que l'action physiologique de l'ibogaïne amorphe est très comparable à celle de l'ibogaïne cristallisée. Elle possède la même action excitante sur le système nerveux central, le même pouvoir convulsif, à l'intensité près. Son action sur le cœur et la circulation lui est également comparable; elle s'en écarte surtout en raison de ce fait que pour avoir l'action toni-cardiaque du chlorhydrate d'ibogaïne cristallisée, on est obligé d'employer des doses presque toxiques, et que cette augmentation d'énergie n'est que passagère et bientôt suivie de phénomènes d'arythmie.

Enfin l'action sur la nutrition paraît être similaire à celle de l'ibogaïne cristallisée.

Dans ces conditions, les propriétés physiologiques de l'ibogaïne amorphe ne sont pas très différentes de celles de l'ibogaïne cristallisée, et la variation d'intensité des propriétés pharmacodynamiques de cette substance commande de l'employer à des doses plus considérables que l'ibogaïne cristallisée pour obtenir des résultats thérapeutiques.

CHAPITRE IV

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

D'après les propriétés attribuées par les nègres du Congo à l'Iboga, il a semblé aux premiers expérimentateurs que cette substance était susceptible d'être employée comme tonique musculaire et comme stimulant du système nerveux central.

D'autre part, les premiers résultats physiologiques qui avaient démontré ses propriétés anesthésiques, avaient fait espérer son application comme anesthésique local.

L'étude physiologique complète de ce médicament, montre, à l'heure actuelle, d'une façon assez nette, les circonstances dans lesquelles on peut employer l'ibogaïne.

Disons de suite que les résultats obtenus au point de vue anesthésique n'ont pas été très favorables et que l'ibogaïne ne semble pas devoir prendre place à côté de la cocaïne ou de la stovaïne.

Mais c'est un bon stimulant du système nerveux central, à condition d'être employé à faibles doses;

son administration ne doit jamais faire apparaître des phénomènes d'*excitation générale et intense*.

Avec des doses thérapeutiques appropriées, on obtiendra une certaine euphorie analogue à celle que l'on constate à la suite de l'emploi de petites quantités de morphine ; on verra également se manifester dans un certain nombre de cas, de l'excitation intellectuelle et même de la lacrité musculaire ; mais on ne devra, en aucuncas, arriver à l'excitation vraie soit musculaire, soit nerveuse, qui serait l'indice de l'emploi d'une dose trop forte.

Nous avons également vu que le chlorhydrate d'ibogaïne était un toni-cardiaque réel, et qu'à la suite de son emploi, on voyait survenir de la régularisation des battements cardiaques, du ralentissement et de l'augmentation de leur énergie.

Nous avons pareillement démontré que cette action n'était pas uniquement due à la stimulation du système nerveux central, et qu'il y avait lieu d'admettre une action élective de cette substance sur le cœur lui-même, soit par suite d'une action exercée sur le myocarde, soit plutôt par suite d'une action tonique sur les nerfs et les ganglions intra-cardiaques.

Enfin, nous avons vu que l'ibogaïne exerçait une action très intense sur la nutrition, qu'elle augmentait les échanges respiratoires, et qu'elle augmentait ainsi les processus intimes de l'assimilation et de la désassimilation.

C'est donc à la fois un tonique musculaire et ner-

veux, un toni-cardiaque et un excitant de la nutrition.

L'expérimentation clinique est venue confirmer les données physiologiques. Cette substance a été étudiée au point de vue clinique par un certain nombre d'expérimentateurs et en particulier par le professeur HUCHARD. Ce clinicien l'emploie suivant nos indications depuis quatre ou cinq mois dans son service, et il en a retiré les meilleurs résultats.

Dernièrement, à la *Société de Thérapeutique*, il communiquait en bloc les résultats de ses observations ; il l'a employée surtout dans le traitement de la grippe, dans la convalescence des maladies infectieuses, dans la neurasthénie. Dans ces différents cas, il a constaté une diminution rapide de l'asthénie nerveuse, une augmentation de l'appétit, un accroissement des forces musculaires, et une amélioration de la nutrition générale. Il l'a également employée chez un certain nombre de cardiaques, et en particulier chez des asthéniques et chez des malades atteints de dilatation atonique du cœur, et il a constaté dans ces différents cas, une amélioration notable des symptômes fonctionnels.

Un certain nombre d'autres médecins, et en particulier DE CLOMESNIL, assistant de gynécologie à S^t Louis, l'ont administrée dans divers cas de dépression nerveuse, de neurasthénie liée à des troubles de nutrition générale ou à des troubles génitaux.

Le Professeur KUBORN préconise l'ibogaïne dans le traitement de la maladie du sommeil.

Les observations recueillies sont encore trop peu nombreuses, à notre avis, pour que nous les réunissions ici, et nous aimons mieux laisser ce soin aux différents cliniciens qui ont expérimenté ce produit. Ils nous renseigneront du reste beaucoup mieux sur les indications et les contre-indications de ce médicament.

D'après ce qui précède, nous voyons donc que l'ibogaïne se rapproche jusqu'à un certain point de la caféine, et surtout des médicaments à base de caféine comme la kola. D'autre part, il se rapproche aussi de la cocaïne par certains côtés.

C'est, en définitif, presque un mixte de ces deux substances ; elle en possède la plupart de leurs avantages sans en avoir leurs inconvénients.

En raison de ses propriétés physiques et chimiques, le meilleur mode d'emploi par excellence de l'ibogaïne est la forme pilulaire ; cependant on pourrait l'employer en solution en lui ajoutant un correctif en raison de sa saveur désagréable.

Le chlorhydrate d'ibogaïne cristallisée doit se prescrire à la dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 03 par jour. D'après nos expériences, nous croyons qu'il est absolument inutile de dépasser cette dernière dose.

CONCLUSIONS

L'iboga est le *Tabernanthe Iboga*, originaire du Congo, dont on utilise en particulier la racine.

Cette racine renferme un alcaloïde, isolé par M. ED. LANDRIN, qui a reçu le nom d'*Ibogaïne*.

Cet alcaloïde est un corps cristallisé donnant des sels également cristallisables ; le chlorhydrate d'ibogaïne est à l'heure actuelle le seul sel employé en thérapeutique.

L'étude physiologique de cet alcaloïde montre qu'il agit d'une façon élective sur le système nerveux central en provoquant d'abord des phénomènes d'hyperexcitabilité nerveuse, auxquels font bientôt suite, si la dose est trop forte, des convulsions, puis de la paralysie. Cette action se fait surtout sentir sur la moelle et sur le bulbe, et la mort se produit toujours par paralysie bulbaire.

C'est donc un névrosthénique.

L'ibogaïne s'est montrée comme un régulateur, et un tonique de l'appareil circulatoire. Elle est surtout remarquable en raison de l'action toni-cardiaque qu'elle exerce ; ce n'est qu'à des doses toxiques

qu'on voit se produire des phénomènes d'arythmie et de la contracture myocardique.

C'est un toni-cardiaque.

Elle exerce également une action tonique sur la nutrition, provoque l'augmentation des échanges respiratoires et augmente également les processus d'assimilation et de désassimilation.

C'est un excitant de la nutrition.

Cet ensemble de propriétés stimulantes du système nerveux central et de la nutrition générale, son action toni-cardiaque, en font un médicament qui est susceptible de rendre des services dans tous les cas, où, par suite d'un processus infectieux ou d'un trouble de nutrition, le malade se trouve sous l'influence d'une dépression nerveuse plus ou moins accentuée.

Vu :

Le Président de la Thèse,
G. POUCHET.

Vu :

Le Doyen :
DEBÔVE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Botanique

- BAILLON. — *Société Linnéenne de Paris*, 3 avril 1889, p. 783.
BAILLON. — *Histoire des Plantes*, tome X, page 196.
PLANCHON et COLLIN. — *Histoire naturelle des drogues simples d'origine végétale*.
HOOKER (article de OLIVER). — *Icones Plantarum*, pl. 2337 en 1894.
ENGLER (article de SHUMANN). — *Pflanzenfamilien* IV. Theil Abth. 2, s. 146, 1895.
WELWITSCH (D^r). — *Catalogue of the African Plants*.
DE WILDEMAN et DURAND. — *Contributions à la Flore du Congo*.
STAPF. — In *Kew Bulletin*, 1898.
STAPF. — *Flora of tropical Africa* 1902 (ed. by Wil. T. Thielson-Dyer).
GUIEN. — *Bulletin de la Société de Géographie Commerciale*, 1903.

Chimie

- DYBOWSKI et LANDRIN. — *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences* (Iboga et ibogaïne), page 748, tome 133, 1901.
HALLER et HECKEL. — *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, p. 850, t. 133, 1902.

Physiologie

- PHISALIX. — *Société de Biologie*. Séance du 7 déc. 1901.
LAMBERT-HECKEL. — *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, p. 1236, t. 133, 1902.
LAMBERT. — *Archives internationales de Pharmacodynamie et Thérapie*, Paris, 1902.
POUCHET et CHEVALIER. — *Société de Thérapeutique*, 25 janvier 1905.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
HISTORIQUE.....	11
Chapitre I (Partie botanique).....	15
Généralités sur l'iboga, sur les apocynacées et sur les tabernanthe	15
Feuille.....	25
Tige.....	29
Racine.....	33
Fruit et Graine.....	38
Chapitre II (Partie chimique).....	43
De l'ibogaïne cristallisée.....	43
Des sels d'ibogaïne.....	50
De l'ibogaïne amorphe.....	53
Chapitre III (Partie physiologique)	55
Action générale de l'ibogaïne cristallisée..	56
Action sur le système circulatoire.....	67
Action sur le système respiratoire.....	104
Action sur le système nerveux et muscu- laire.....	105
Action sur les échanges nutritifs.....	110
Action de l'ibogaïne amorphe.....	113
Chapitre IV. — Essais thérapeutiques	119
CONCLUSIONS.....	123

TABLE DES FIGURES

Figures		Pages
1	Tabernanthe iboga.....	23
2	Epiderme supérieur du limbe de la feuille... ..	25
3	Son épiderme inférieur.....	25
4	Structure de la feuille.....	26
5	— de la tige.....	31
6	— de la racine.....	36
7	— du péricarpe du fruit.....	40
8	— de la graine.....	41
9	Action de l'ibogaïne sur le cœur de la grenouille I.....	69
10	Action de l'ibogaïne sur le cœur de la grenouille II.....	71
11	Action de l'ibogaïne sur le cœur de la grenouille III.....	77
12	Action de l'ibogaïne sur le chien (Dose faible) Circulation et respiration....	81
13	Action de l'ibogaïne sur le chien (Dose moyenne) Circulation.....	85
14	Action de l'ibogaïne sur le chien (Dose forte) I. Circulation et respiration..	91

15	Action de l'ibogaïne sur le chien (Dose forte) II. Circulation et respiration..	95
16	Action de l'ibogaïne sur le chien (Dose forte) III. Circulation et respiration.	97
17	Action de l'ibogaïne sur l'excitabilité du pneumogastrique.....	101